

DBC G

DANISH BREAST CANCER COOPERATIVE GROUP
INFORMATIONSBLAG NR 37
JUNI 2005

| | |
|--|-----------|
| Formandsberetning 2004-5 | 2 |
| Status for registrering i DBCG-databasen og allokering til protokoller i 2004..... | 6 |
| Sentinel node i DBCG regi | 17 |
| SN og multifokal mammacancer | 22 |
| Mikrometastaser | 23 |
| Definition af mikrometastaser og behandlingsmæssige konsekvenser. | 27 |
| Patientinformation i relation til etablering af biobanker og indberetning til DBCG..... | 28 |
| Dødeligheden af brystkræft i København efter introduktionen af mammografi screening. | 30 |
| Retningslinier for LCIS | 32 |
| Forebyggende behandling af knoglemetastaser med bisfosfonater..... | 33 |
| Adjuverende behandling med aromatasehæmmere. | 36 |
| Forebyggelse af brystkræft. Protokollen: IBIS II..... | 45 |
| Hormonal substitutionsbehandling. Incidens og mortalitet..... | 50 |

Addendum I: DBCG's publikationsliste

Formandsberetning 2004-5

Peer Christiansen

Ved en umiddelbar betragtning kunne året 2004 måske godt fremstå som et år, hvor der ikke er sket så meget på brystkræftområdet, men når man dykker ned i det, så er der alligevel en hel del, hvilket jeg vil forsøge at belyse i det følgende. Anskuer man udviklingen med udgangspunkt i DBCG har året medført betydelige forandringer. Jeg tænker her selvfølgelig på flytningen af sekretariatet til nye lokaler i forbindelse med Kræftens Bekæmpelse. Med denne flytning har DBCG fået mere tidssvarende kontorfaciliteter og konferencerum samtidig med, at pladsen er bedret. Jeg fornemmer klart ved mine besøg på Strandboulevarden, at det har bekommet personalet godt, og jeg er sikker på, at det vil komme til at smitte af på hele DBCG organisationen.

En væsentlig del af DBCG's indsats overfor brystkræft er udformningen af retningslinier, og ajourføring af disse. I 2004 blev retningslinierne udbygget med de længe varslede kapitler om DCIS og brystrekonstruktion, og nye kapitler om LCIS og inoperabel mamma-cancer er på vej. Besøger man DBCG's hjemmeside vil man kunne se, at der derudover i løbet af året er foretaget en revision af en stor del af de allerede eksisterende afsnit. Det er vigtigt, at denne opdatering sker løbende, hvis retningslinierne skal vedblive med at være det fundament, der ligger under brystkræftbehandlingen i Danmark. Der ligger dog en meget stor arbejdsindsats bag en sådan ajourføring, og når vi i det forløbne år i Forretningsudvalget har besluttet, at alle afsnit skal revideres eller gennemgås kritisk hvert andet år, så er vi godt klar over, at vi pålægger de mange, der via deres tilknytning til de videnskabelige udvalg involveres i denne proces og dem, der på anden vis inddrages, en stor arbejdsbyrde. Det vil jeg gerne benytte denne lejlighed til at sige tak for. Lønnen for arbejdet er selvfølgelig, at vi alle får et brugbart redskab til håndteringen af de daglige kliniske problemstillinger, men vi skal jo ikke glemme, at den største gevinst helst skulle høstes af de danske brystkræftpatienter.

Vi skal senere på dagens program høre en hel del om sentinel node i DBCG regi. I løbet af året er yderligere et par afdelinger blevet certificeret, men vi nåede i 2004 ikke dertil, at metoden var tilgængelig ved alle centre. Det håber vi sker i løbet af dette år, idet det må imødeses, at patienterne i tiltagende udstrækning - og med rette - vil kræve denne ydelse fra behandlingssystemet. Der er efterhånden solid evidens for, at sentinel node metoden anvendt efter de kriterier, der indgår i DBCG's protokol, er lige så effektiv som aksilrømning til at detektere tilstedeværelse af lymfeknudemetastaser, og som det senest blev fremlagt på San Antonio Breast Cancer Symposium i december 2004, så peger resultaterne fra bl.a. det engelske ALMANAC studium på, at der er en gevinst i form af mindre armmorbiditet. Vi håber at kunne styrke evidensen herfor, når vi i løbet af det kommende år får de første resultater fra den danske multicenterundersøgelse, hvor inklusionen af knapt 500 patienter blev afsluttet i efteråret 2004.

Der har i 2004 i lighed med de seneste år været stor offentlig bevågenhed overfor kræftsygdomme, og det har ført til en række initiativer, som DBCG har været inddraget i. Kræftstyregruppen bad os således om en redegørelse vedrørende opdatering af kræftplanen, hvor vi skulle forholde os til de ti overskrifter i Den Nationale Kræftplan og specielt vurdere den foreløbige indsats og komme med forslag til nye anbefalinger. Jeg vil ikke trætte jer med en længere gennemgang, men vil gerne nævne nogle af vigtigste forslag fra DBCG. Vi pegede bl.a. på, at det er problematisk, at der er for få uddannelsesstillinger til speciallæger med fagområde kompetence først og fremmest i kirurgi men også i en hvis udstrækning i mammaradiologi og mammapatologi. Vi påpegede også, at den overkapacitet til udredning og behandling, der er forudsat i Kræftplanen for at kunne honorere

ventetidskravene, ikke er til stede. Indsatsen for at bedre dette har været utilstrækkelig, og vi krævede, at der specielt fokuseres på at etablere større kapacitet til kirurgisk behandling, og at der sideløbende foregår en tilpasning af kapaciteten i de diagnostiske specialer. Specielt fandt vi det påkrævet, at kapaciteten til klinisk mammografi øges, så kravet om maksimalt 14 dages ventetid kan overholdes. Derudover anførtes, at kravene i ventetidsgarantien bør suppleres med krav til svartider for patologiske undersøgelser. Et rimeligt niveau ville efter DBCG's opfattelse være maximale svartider for finnålsbiopsier på 1 døgn og histologisk undersøgelse på 4-5 døgn. En anden væsentlig del af vores redegørelse til Kræftstyregruppen omhandlede mammografiscreening. Vi påpegede, at trods de overordentligt lovende resultater fra de danske screeningsprogrammer og trods international konsensus om mammografiscreenings positive indvirkning på dødeligheden af brystkræft, så er udbygningen af screeningskapaciteten i Danmark foregået med for langsom takt. Hvis der ikke hurtigt sættes ressourcer ind på at etablere screeningsprogrammer i de mange amter, hvor der ikke er et sådant tilbud, er vi i DBCG stærkt bekymrede for, om resultaterne af brystkræftbehandling i Danmark yderligere forringes i de kommende år i forhold til resultaterne i de øvrige nordiske lande og lande som England og Holland. Som det sidste jeg vil fremdrage fra redegørelsen er, at vi anbefalede at rehabiliteringsindsatsen styrkes. Der har været en positiv udvikling på dette område i de seneste år. Med indførelse af sentinel node metoden er der således blevet rettet mere fokus på specielt den fysiske rehabilitering, og der er også DBCG undersøgelser i gang, hvor psykosociale spørgsmål er i centrum, ligesom rehabiliteringsindsatsen mange steder er blevet udbygget med tilbud til patienterne om deltagelse samværsgrupper o. lign. Vi påpegede dog, at der ikke er et ensartet tilbud til patienterne på dette område, og niveauet bør bringes op på det, der er gældende på de centre, hvor dette aspekt har været prioriteret. En katalysator for at dette sker, kunne være, at de relevante behandlergrupper (sygeplejersker og fysioterapeuter) inddrages i DBCG's arbejde evt. ved nedsættelse af et egentligt videnskabeligt udvalg for pleje og rehabilitering, som utvivlsomt også kunne styrke en egentlig forskningsindsats på området. Forretningsudvalget har efterfølgende besluttet, at vi vil se meget positivt på en henvendelse om etablering af et sådant udvalg, og jeg er bekendt med, at der blandt interesserede sygeplejersker og fysioterapeuter arbejdes på noget sådant.

Det blev efter vores redegørelse, men nok ikke udelukkende på baggrund af denne, besluttet, at opdatere hele Kræftplanen, og det er nu stillet i udsigt, at en Kræftplan II skal foreligge inden sommeren 2005. Det er mit indtryk, at DBCG vil blive inddraget på flere områder, og bl.a. er undertegnede inviteret med i den "brainstorming" gruppe, der skal bistå Sundhedsstyrelsen i udformningen af planen specielt på det kirurgiske område. Gruppen, der også omfatter repræsentanter for de øvrige store kræftsygdomme, har ikke været samlet endnu, og hvad den vil nå til vides derfor selvfølgelig ikke på nuværende tidspunkt, men jeg ser frem til denne mulighed for at påvirke udviklingen på brystkræftområdet så den forhåbentlig kommer til at foregå af de baner, som vi udstak i vores redegørelse.

Jeg vil også gerne nævne, at DBCG har været aktivt involveret i en ny men ikke formaliseret sammenslutning for De Multidisciplinære Cancer Grupper – DMCG'erne. Baggrunden herfor har været rapporten fra det af Sundhedsstyrelsen nedsatte Udvalg vedrørende Kræftplan og Forskning også kaldt KOF-rapporten. Formålet med DMCG-arbejdet har været, at opnå en fælles holdning og strategi i relation til KOF-udvalgets forslag om etablering af og støtte til de multidisciplinære sygdomsspecifikke grupper. I forhold til de øvrige DMCG'ere har DBCG en særstilling, idet vores finansiering med en fast betaling fra amterne per registreret patient, har sikret, at økonomien har været tilfredsstillende med de hidtidige aktiviteter. DBCG-modellen har i KOF-rapporten været lagt til grund for en beregningsmodel for udgifterne til drift af øvrige og kommende kræftgrupper og

databaser. Dette kræver aktuelt ca. 15 mio. kr. årligt svarende til 1.000 kr. per nyregistreret patient. Dertil kommer udgifterne til at drive de nye enheder for Regional Infrastruktur for Klinisk Kræftforskning også kaldet RIKK-erne. Midlerne skal ifølge KOF-rapporten komme fra amterne og staten med lige meget fra hver side til driften af RIKK-erne, mens rapporten foreslår, at DMCG-arbejdet finansieres af sygehusejerne. Aktuelt har det imidlertid ikke været muligt at inddrage amterne og H:S i KOF-rapportens finansiering. Der var i september planlagt et møde mellem de kliniske kræftgrupper og bl.a. repræsentanter fra regering og amtsrådsforeningen, men dette blev aflyst bl.a. som konsekvens af, at den finansielle model ikke var forhandlet færdig. I forbindelse med et afholdt møde i Kræftstyregruppen i december 2004 synes der imidlertid at være skaffet sikkerhed for hovedparten af de nødvendige økonomiske midler, dog uden at der foreligger en endelig afklaring af fordelingen. Senere i dag er der et nyt møde for DMCG'erne, hvor vi forventer at få disse spørgsmål yderligere afklaret. Det drøftes også der, om der skal arbejdes hen imod en mere formel sammenslutning for de multidisciplinære cancergrupper, hvilket vi i DBCG ser positivt på.

Som et sidste punkt under omtalen af de forskellige kræftinitiativer, som DBCG har været involveret i, vil jeg nævne, at vi på anmodning fra Styregruppen for Den Danske Kvalitetsmodel sammen med amterne og H:S samt Kompetencecenter Øst for landsdækkende kliniske databaser er blevet bedt om at medvirke til etablering af et nationalt indicatorsæt til kvalitetsmonitorering af brystkræftområdet. Der er nedsat en indikatorgruppe med bred repræsentation fra DBCG, der på baggrund af et oplæg, skal udvælge 7-10 indikatorer, som findes relevante for kvalitetssikring og monitorering af behandlingskvaliteten indenfor brystkræftområdet. Processen er netop påbegyndt, og Mogens Blichert-Toft, der har påtaget sig opgaven som dokumentalist, er i gang med at skrive et oplæg, der tager udgangspunkt i DBCG's retningslinier. Arbejdet i gruppen forventes færdigt i løbet af året.

Som tidligere har der også i det forløbne år været en stor videnskabelig aktivitet med udgangspunkt i DBCG, og vi har i Forretningsudvalget i løbet af året godkendt en række nye projekter. Den videnskabelige aktivitet afspejles blandt andet i dagens videnskabelige program, og jeg vil ikke kommentere den yderligere her. Blot konstatere, at videnskabeligt arbejde jo er det egentlige formål med DBCG-databasen, og det er meget tilfredsstillende at se, at der fortsat kommer nye initiativer til. Jeg omtalte i forrige beretning, at vi gerne så forskningsinitiativer fra de nye mammakirurgiske centre, og det er derfor rart at se, at en del nye initiativer faktisk kommer fra den kant. Det håber vi bliver styrket i det kommende år. Der er også i DBCG forhåbninger til, at den såkaldt translationelle forskning styrkes i de kommende år. Det arbejdes der målbevidst på, og på et DBCG seminar om emnet afholdt i foråret 2004 skitseredes en model for en DBCG-baseret registrering af biologisk materiale, som vi forventer at kunne etablere i løbet den nærmeste fremtid. En sådan national biobank vil være af uvurderlig betydning for udvikling og afprøvning af nye prognostiske- og prædiktive karakteristika og dermed også for identifikation af nye behandlingsformer, og vi forventer, at dette vil føre til et væld af friske DBCG-studier.

Mod slutningen af det forgangne år modtog vi den triste nyhed, at Nis Ryttoff pludseligt var afdød ved døden. Hans bortgang er et tab for DBCG. Ryttoff var ansvarlig for brystkirurgien i Odense og sad i en årrække som medlem af DBCG's kirurgiske udvalg, hvor han i de seneste år som formand for certificeringsgruppen havde det overordnede ansvar for implementeringen af sentinel node metoden. Han tog også på anden vis væsentlig del i organiseringen af brystkræftkirurgien på landsplan og undervisningen af kommende brystkirurger, ligesom han ydede en betydelig

forskningsindsats på brystkræftområdet. Ryttovs højt skattede indsats vil blive savnet i DBCG. Æret være hans minde.

Jeg skal også meddele, at vi i det forløbne år har foretaget en lille justering af vore statutter. Det er udsprunget af, at onkologerne er blevet samlet under én fælles organisation Dansk Selskab for Klinisk Onkologi, der er en fusion mellem Dansk Onkologisk Selskab og Dansk Selskab for Medicinsk Onkologi. De to selskaber havde hver to repræsentanter i Forretningsudvalget. Nu har vi bedt det nye selskab om at udpege fire medlemmer hvoraf de to skal være fortrinsvist radioterapeutisk orienteret og de to andre skal have en medicinsk onkologisk baggrund.

Med hele DBCG's organisation bag os er vi er som brystkræftbehandlere en privilegeret gruppe. Vi må være meget taknemmelige for, at der har været ildsjæle, der før de fleste af de tilstedeværende blev engagerede i behandlingen af brystkræft, havde opbygget denne imponerende organisation. Vi må dog hele tiden holde os for øje, at en sådan organisation skal næres via nye initiativer og tiltag, og en væsentlig del af dem må nødvendigvis komme fra personer og grupper, der ikke endnu har etableret sig som en del af DBCG's centrale kerne. Uden dette vil DBCG som videnskabelig drivkraft miste sit moment. Jeg skal derfor endnu engang opfordre til, at der kommer endnu flere projekter og forslag fra "græsrodderne". Der er i DBCG plads for såvel store som små projekter. Med denne opfordring vil jeg afslutte denne beretning.

Status for registrering i DBCG-databasen og allokering til protokoller i 2004.

S. Møller, cand.stat.

Indledning.

Status for DBCGs registreringer for 2004 er opgjort pr. 1. maj 2005. Der var på det tidspunkt registreret 3.344 patienter. Antallet af nye indberetninger har været svagt stigende over årene indtil 2002, men i 2003 og 2004 har der været et fald på ca 100 pr år. Dette må skyldes manglende indberetninger, da forekomsten af brystkræft ifølge andre kilder er stadig stigende.

Antal pr år og protokol-serie ses i Tabel 1

Tabel 1.

Antal registreringer fordelt på 89-99-01-04 protokol-serier (N=47.354)

| Protokol | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| 89-protokol | 2396 100% | 2713 100% | 3048 100% | 2801 100% | 2896 100% | 2957 100% | 3113 100% | 3158 100% | 2920 91% | 1040 30% | 498 14% | 39 1% | | | |
| 99-protokol | | | | | | | | | 304 9% | 2372 70% | 2959 86% | 3477 98,5% | 647 18% | 5 0,2% | 5 0,1% |
| 01-protokol | | | | | | | | | | | | 14 0,4% | 3060 82% | 3540 99% | 644 19% |
| 04-protokol | | | | | | | | | | | | | | 13 0,4% | 2695 81% |
| Sum | 2396 | 2713 | 3048 | 2801 | 2896 | 2957 | 3113 | 3158 | 3224 | 3412 | 3457 | 3530 | 3707 | 3558 | 3344 |

I de følgende tabeller, der viser fordelingen af patienternes karakteristika, samt deres behandling angives kun data for årene 1999-2004. Det gør det lettere at læse tabellerne og fordelingerne for årene 1989-1999 er vist i de tidligere informationsblade.

Fordelingen på protokoller i 2004

I perioden 1990 –1998 var fordelingen af allokering til protokollerne ret konstant over årene med ca 33% i lavrisikogruppen (protokol A), 6% , 17% og 12% i højrisiko grupperne (protokol B, C og D) mens ca 32% ikke kom protokol. Efter indførelsen af de nye kriterier i 1999 for definition af henholdsvis lavrisiko og højrisiko patienter ændredes fordelingen, således at lavrisikogruppen faldt fra 33% til 17% , andelen der kom i protokol B steg fra 6% til 15% og andelen i protokol C steg fra 17% til 34%, mens andelen i protokol D+E er uændret på ca 12%. Andelen af patienter, der ikke kom i protokol faldt fra 32% til 22%. Denne udvikling er nu stabiliseret, se tabel 2 og 3.

Tabel 2

Antal patienter allokeret til DBCG-protokollerne i årene 1999-2004

| Protokol | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Udenfor protokol | 1113 33% | 1140 33% | 1050 29% | 896 23% | 780 22% | 748 22% |
| A | 778 23% | 590 17% | 539 15% | 549 15% | 594 17% | 556 17% |
| B | 282 8% | 286 8% | 447 13% | 528 14% | 520 15% | 519 16% |
| C | 790 23% | 916 27% | 1023 30% | 1256 35% | 1211 34% | 1119 33% |
| D | 250 7% | 208 6% | 188 5% | 189 5% | 151 4% | 384 11% |
| E | 178 5% | 212 6% | 233 7% | 286 8% | 300 8% | 17 0,5% |
| F TAX 315 | 18 1% | 98 3% | 40 1% | | | |

Tabel 3

Antal patienter allokeret til protokollerne i 2004

| Fordeling på protokoller i 2004 | | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------|-------------------|
| Protokol | Kriterier | Medicinsk efterbeh. | Antal (n=3344) |
| - | | | 748 (22%) |
| A | lavrisiko | Ingen | 556 (17%) |
| B | Præ-, R+/R? | CEF + TAM | 519 (16%) |
| C | Post, R+/R? | TAM | 1119 (33%) |
| D | Præ-, R- Eller Post, <70 år, R- | CEF | 386 (12%) |

Der blev i 2004 randomiseret patienter i protokollen HERA. Kvinder med her2-positiv primær brystkræft, kunne efter afsluttet kemoterapi blive randomiseret til 3 behandlingsregimer med henholdsvis 2, 1 eller 0 års behandling med Herceptin. Inklusionen startede 28.10.02 og sluttede 20.12.04. Der blev inkluderet 133 patienter fra Danmark..

Tabel 4

Antal patienter randomiseret til HERA protokollen pr år

| År | 2002 | 2003 | 2004 | Sum |
|-------|------|------|------|-----|
| Antal | 4 | 73 | 56 | 133 |

Tabel 5

Fordeling på DBCG protokoller før randomisering i HERA protokollen

| Protokol | B | D | E | SBG 2000_1 | Andet | Sum |
|----------|----|----|----|------------|-------|-----|
| Antal | 25 | 22 | 33 | 40 | 13 | 133 |

21% af patienterne blev behandlet udenfor dbcg-protokollene. Tabel 6 viser årsagerne til at de ikke kunne blive allokeret til en dbcg-protokol. Der kan angives flere årsager, derfor er antal angivne årsager større end antallet af patienter. Den hyppigste årsag er kontraindikation (f.eks. alder), dernæst at patienten ikke kunne opereres ifølge dbcg's retningslinier, at der var bilateral brystkræft, eller at patienten har tidligere malign sygdom.

Tabel 6

Årsager til ikke protokol i 2004

| Årsager til ikke protokol i 2004 , n=748 | | |
|---|--------------|-------------------------|
| Årsag | antal | Andel af 748 pt. |
| Fjernmetastaser | 55 | 7% |
| Tidl.malign | 89 | 12% |
| Sarkom/phylloides | 3 | <1% |
| Bilateral | 106 | 14% |
| Kontraindikation (f.eks. Alder) | 290 | 39% |
| Teknisk inoperabel | 59 | 8% |
| Ikke opereret ifølge dbcg | 186 | 25% |
| Andet | 33 | 4% |
| Død | 0 | <1% |
| Fejlbehandlet / fejlklassificeret | 73 | 10% |
| fravalg | 44 | 6% |
| SUM | 938 | |

Fordelingen af operationstypen ses i tabel 7. Andelen af lumpectomerede patienter er stigende, fra 23% i 1999 til 45% i 2004. Andelen af mastektomerede er faldet fra ca 72% i 1999 til 50% i 2004. Andelen af patienter, der kun får en biopsi, har i hele perioden været 3-4%

Tabel 7
 Fordeling af operationstype pr år 1999-2004

| Operationstype | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Mastektomi | 2445 72% | 2392 69% | 2247 64% | 2162 58% | 2002 56% | 1663 50% |
| Lumpektomi | 800 23% | 865 25% | 1103 31% | 1339 36% | 1383 39% | 1488 45% |
| Lump. efterfulgt af mastektomi | 48 1% | 55 2% | 58 2% | 69 2% | 49 1% | 49 1% |
| Kun biopsi | 119 4% | 145 4% | 122 3% | 137 4% | 124 3% | 144 4% |
| Total | 3412 | 3457 | 3530 | 3707 | 3558 | 3344 |

Andelen af postmenopausale patienter har i fra 1990 til 1998 været stigende fra 71% til 76%. Fra 1998 til 2001 registrerede man 3 grupper : pre-, peri- og post. Gruppen af peri + post menopausale var 77%-78%. Siden 1.3.2002 er indberetningsskemaet ændret, idet der ikke skelnes mellem pre- og peri-menopausale. Fordelingen af menopausestatus for 2002-2004 ses i tabel 8

Tabel 8
 Menopausestatus registreret efter 1.3.2002

| Menopausestatus | 2002 | 2003 | 2004 |
|---|-------------|-------------|-------------|
| Menostasi < 12 mdr. (pre) | 857 23% | 816 23% | 794 24% |
| Menostasi > = 12 mdr. (post) | 2578 70% | 2460 69% | 2368 71% |
| Bilateral ooforektomi (post) | 74 2% | 63 2% | 48 1% |
| Hysterektomi eller cyklisk hormonbehandling < 55 år (pre) | 82 2% | 80 2% | 57 2% |
| Hysterektomi eller cyklisk hormonbehandling > =55 år (post) | 116 3% | 137 4% | 75 2% |
| Total | 3707 | 3558 | 3344 |

Aldersfordelingen ses i tabel 9. Andelen af patienter på 50-59 år var stigende til og med 1999 fra 20% til 27% , mens andelen af 40-49 årige faldt fra 22% til 15%. Fra 1999 til 2004 er andelen af 40-49 årige , og 50-59 årige næsten uændret, mens andelen af 60-69 årige er steget fra ca. 24% til 26% , og andelen af patienter >=70år er faldet fra 29% til 27%.

Tabel 9
Aldersfordeling pr år

| Alder | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 00-19 | 0 0% | 1 0% | 1 0% | 2 0% | 0 0% | 0 0% |
| 20-29 | 11 0,3% | 13 0,4% | 16 0,5% | 12 0,3% | 11 0,3% | 12 0,4% |
| 30-39 | 151 4% | 120 3% | 156 4% | 153 4% | 153 4% | 127 4% |
| 40-49 | 512 15% | 532 15% | 552 16% | 570 15% | 510 14% | 500 15% |
| 50-59 | 931 27% | 965 28% | 939 27% | 1010 27% | 995 28% | 914 27% |
| 60-69 | 807 24% | 786 23% | 843 24% | 929 25% | 934 26% | 872 26% |
| >=70 | 1000 29% | 1039 30% | 1019 29% | 1031 28% | 955 27% | 919 27% |
| Total | 3412 | 3457 | 3530 | 3707 | 3558 | 3344 |

Fordelingen af tumorstørrelse ses i tabel 10. Tumorstørrelsen er faldet set i det lange forløb fra 1990 til 2004, men der er kun små ændringer fra 1999 til 2004. Andelen af små tumorer (<20mm) er steget fra 52,4 % til 53,5% .

Tabel 10
Fordeling af tumors største diameter pr år

| Tumors størrelse | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 0-20 | 1789 52% | 1757 51% | 1878 53% | 1971 53% | 1905 54% | 1789 54% |
| 21-50 | 1337 39% | 1331 39% | 1344 38% | 1414 38% | 1364 39% | 1270 38% |
| >50 | 136 4% | 177 5% | 152 4% | 158 4% | 150 4% | 116 3% |
| Uopl | 150 4% | 192 6% | 156 4% | 164 4% | 139 4% | 169 5% |
| Total | 3412 | 3457 | 3530 | 3707 | 3558 | 3344 |

Fordelingen af who-diagnoser ses i tabel 11.

Der er ikke sket nogen ændring i fordelingerne , der har alle årene været 75-77% invasive duktale, 10-12 % invasive lobulære, 7-8% andre invasive carsinomer og 3-5% andet/ukendt.

Tabel 11
Who-diagnoser

| WHO diagnoser | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Duktal | 2651 78% | 2605 75% | 2771 79% | 2847 77% | 2759 77% | 2587 77% |
| Lobulær | 372 11% | 444 13% | 399 11% | 462 12% | 404 11% | 348 10% |
| Andet | 267 8% | 264 8% | 232 7% | 256 7% | 274 8% | 256 8% |
| Ukendt | 122 4% | 144 4% | 128 4% | 142 4% | 121 3% | 153 5% |
| Total | 3412 | 3457 | 3530 | 3707 | 3558 | 3344 |

Malignitetsgraden er bestemt for de invasive duktale tumorer. Der er 2587 patienter med den diagnose i 2004. Udviklingen fra de forgående år er fortsat Andelen af grad I er faldet fra ca 34% til 27%, grad II er steget lidt fra 41% til 45% , og der er en fortsat stigning i andelen af grad III fra 23% til 26% i 2004. Andelen af uoplyste er stadig faldende fra 4-5% til 0.8% i 2004.

Tabel 12
Fordeling af malignitetsgrad I-III for invasiv duktal tumor pr år

| Malignitets grad | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1 | 864 33% | 765 29% | 884 32% | 816 29% | 782 28% | 703 27% |
| 2 | 1091 41% | 1109 43% | 1163 42% | 1224 43% | 1241 45% | 1163 45% |
| 3 | 613 23% | 642 25% | 665 24% | 753 26% | 698 25% | 675 26% |
| 9 | 83 3% | 89 3% | 59 2% | 54 2% | 38 1% | 46 2% |
| Total | 2651 | 2605 | 2771 | 2847 | 2759 | 2587 |

Andelen af patienter med uoplyst receptorstatus er i løbet af perioden faldet og er nu nede på ca 4-5%. Andelen af receptor negative er faldende fra 20% til 17%, mens der er en stigning i receptorpositive fra 71% til 78%. Forholdet mellem hyppighed af receptorpositive versus receptornegative er steget fra 3.7 i 1999 til 4.5 i 2004.

Tabel 13

Fordeling af receptorstatus pr år

| Receptor status | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Neg | 678 20% | 675 20% | 612 17% | 664 18% | 648 18% | 581 17% |
| Pos | 2417 71% | 2579 75% | 2750 78% | 2870 77% | 2777 78% | 2601 78% |
| Uopl | 317 9% | 203 6% | 168 5% | 173 5% | 133 4% | 162 5% |
| Total | 3412 | 3457 | 3530 | 3707 | 3558 | 3344 |

Der er i de fleste tilfælde udtaget 10 eller flere lymfeknuder, men andelen er fra 1999 til 2004 faldet fra 82% til 62% , mens andelen af operationer, hvor der er udtaget <=3 lymfeknuder er steget fra 8% ti 25% i perioden 1999 til 2004. Andelen af operationer med 4-9 lymfeknuder udtaget er i samme tidsrum steget fra 10% til 12.5%.. Se tabel 14

Tabel 14

Antal udtagne lymfeknuder pr år

| Antal udtagne lymfeknuder | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|----------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <3 | 253 8% | 227 7% | 361 11% | 553 16% | 667 20% | 811 25% |
| 4-9 | 343 10% | 301 9% | 298 9% | 366 10% | 428 12% | 400 13% |
| >10 | 2699 82% | 2784 84% | 2750 80% | 2647 74% | 2325 68% | 1984 62% |
| Total | 3295 | 3312 | 3401 | 3524 | 3289 | 3199 |

Denne ændring i fordelingen skyldes, at de fleste kirurgiske afdelinger i perioden 1.6.1999 til 1.7.2004 er startet med at udføre operationer med sentinel node teknik. Der har i starten været en del misforståelser omkring registreringen af sentinel node teknikken, som har medført en overrapportering af for få udtagne lymfeknuder. Dette er nu blevet gennemgået og så vidt muligt rettet, så indberetningerne nu er korrekte. For de operationer , hvor der ikke er anvendt sentinel node er fordelingen af udtagne lymfeknuder næsen uforandret fra 1999 til 2004 , se tabel 15

Tabel 15

Antal udtagne lymfeknuder for operationer uden anvendelse af SN pr år

| Antal udtagne lymfeknuder | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <3 | 253 8% | 227 7% | 361 11% | 231 8% | 185 9% | 155 10% |
| 4-9 | 343 10% | 301 9% | 297 9% | 211 8% | 164 8% | 101 6% |
| >10 | 2699 82% | 2783 84% | 2749 80% | 2236 84% | 1777 83% | 1300 83% |
| Total | 3295 | 3311 | 3407 | 2678 | 2126 | 1556 |

For operationer med anvendelse af SN har man i ca. 40% at tilfældene kunnet nøjes med at fjerne ≤ 3 lymfeknuder. Se tabel 16.

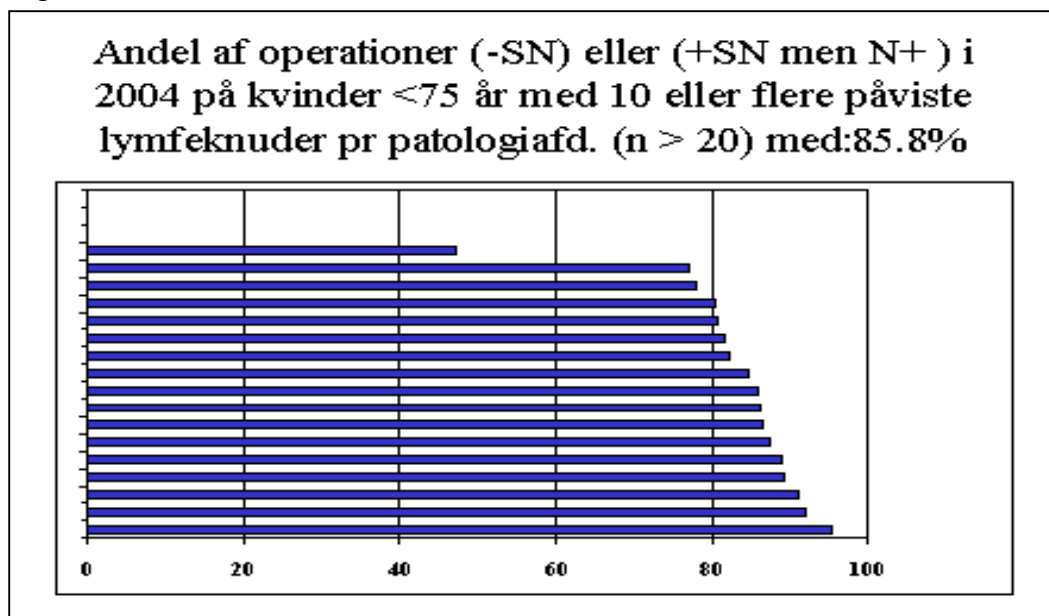
Tabel 16

Antal udtagne lymfeknuder for operationer med anvendelse af SN pr år

| Antal udtagne lymfeknuder | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|---------------------------|-----------|----------|------------|-------------|-------------|
| ≤ 3 | 0 0% | 0 0% | 322 36% | 492 38% | 656 40% |
| 4-9 | 0 0% | 1 50% | 155 17% | 264 20% | 299 18% |
| ≥ 10 | 1 100% | 1 50% | 411 46% | 548 42% | 684 42% |
| Total | 1 | 2 | 888 | 1304 | 1640 |

For de patienter, hvor der ikke anvendes SN eller hvor der er anvendt SN og patienten er node positive, bør der udtages ≥ 10 lymfeknuder. Figur 1 viser andelen af operationer indenfor hvert amt, hvor dette er opfyldt.

Figur 1



Tabel 17 viser fordelingen af antal positive lymfeknuder, for de patienter, hvor der er udtaget lymfeknuder. Der er et fald i antal patienter der er nodenegative, Andelen er faldet fra 58% til 51% i perioden 1999 til 2004, og der er en tilsvarende stigning i antallet af patienter, hvor der findes 1-3 positive lymfeknuder fra 24-28% til 31%. Se tabel 17. andelen med ≥ 4 positive lymfeknuder er næsten uændret på ca. 18%.

Tabel 17

Antal positive lymfeknuder pr år

| Antal Positive lymfeknuder | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 0 | 1901 58% | 1796 54% | 1889 55% | 1815 51% | 1756 51% | 1619 51% |
| <1-3 | 799 24% | 930 28% | 913 27% | 1066 30% | 1045 30% | 989 31% |
| ≥ 4 | 595 18% | 586 18% | 607 18% | 685 19% | 629 18% | 588 18% |
| Total | 3295 | 3312 | 3409 | 3566 | 3230 | 3196 |

Andelen af nodenegative patienter er forskellig ved operationer med Sn-teknik versus operationer uden SN-teknik., idet der er ca 58% nodenegative blandt de patienter, hvor der er anvendt SN-teknik og et tilsvarende fald af nodenegative blandt patienter, hvor man ikke anvende SN teknik, fra 49% i 2002 til 43% i 2004 se tabel 17a og 17b

Tabel 17a

Antal positive lymfeknuder ved operationer med anvendelse af SN pr år

| Antal Positive lymfeknuder | 2002 | 2003 | 2004 |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| 0 | 506 57% | 749 57% | 946 58% |
| <1-3 | 318 36% | 473 36% | 586 36% |
| >=4 | 64 7% | 82 6% | 107 7% |
| Total | 888 | 1304 | 1639 |

Tabel 17b

Antal positive lymfeknuder ved operationer uden anvendelse af SN pr år

| Antal Positive lymfeknuder | 2002 | 2003 | 2004 |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| 0 | 1309 49% | 1007 47% | 673 43% |
| <1-3 | 748 28% | 572 27% | 403 26% |
| >=4 | 621 23% | 547 26% | 481 31% |
| Total | 2678 | 2126 | 1557 |

Stigningen i andelen af node positive patienter kunne skyldes en bedre teknik til at finde metastaser, tabel 18 viser hvor mange patienter med 1-3 positive lymfeknuder, som kun havde mikrometastaser. Andelen er stigende fra 17% til 26% i perioden 1999-2004. For patienter med >=4 positive lymfeknuder er andelen der kun har mikrometastaser mindre end 1%.

Tabel 18

Kun mikrometastaser blandt patienter med 1-3 positive lymfeknuder

| Mikro metastaser | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Nej | 639 80% | 731 79% | 694 76% | 758 71% | 726 70% | 710 72% |
| Ja | 133 17% | 171 18% | 200 22% | 281 26% | 304 29% | 257 26% |
| Ukendt | 27 3% | 28 3% | 19 2% | 27 3% | 15 1% | 22 2% |
| Total | 799 | 930 | 913 | 1055 | 1004 | 989 |

Sentinel node i DBCG regi

Esbern Friis

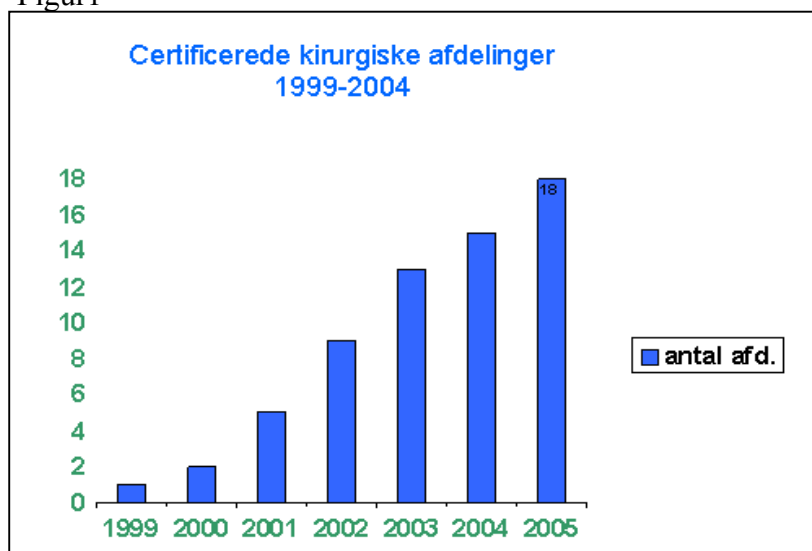
Sentinel node teknikkens introduktion i Danmark.

DBCG introducerede i januar 2001 et åbent ikke randomiseret studie af sentinel node (SLN) teknikken til statuering af aksillens lymfeknudestatus hos patienter med primær cancer mammae.

Forudsætningerne for deltagelse i studiet omfattede en række in- og eksklusionskriterier, krav til de deltagende kirurgiske afdelinger, krav til patologi-afdelingerne og krav til registrering af metoder og resultater⁽¹⁾. DBCG's krav til deltagelse i SLN projektet har i væsentligt omfang medvirket til en centralisering af den kirurgiske behandling af brystkræft i Danmark.

Frem til januar 2005 har 18 ud af 19 mammakirurgiske afdelinger opfyldt DBCG's krav til deltagelse i studiet og 1 afdeling er i den indledende fase og forventes at opfylde kravene i løbet af kort tid

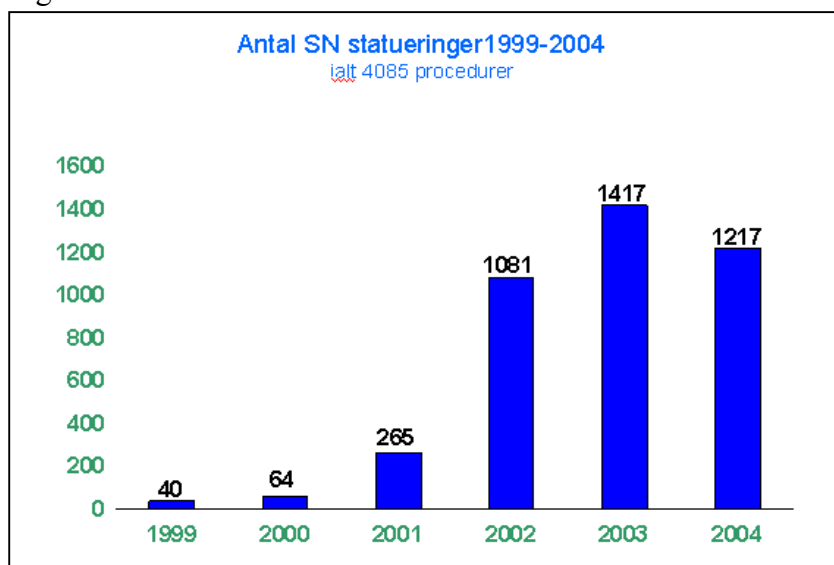
Figur1



Sentinel node aksilstatuering vil herefter være et tilbud til egnede patienter i hele Danmark.

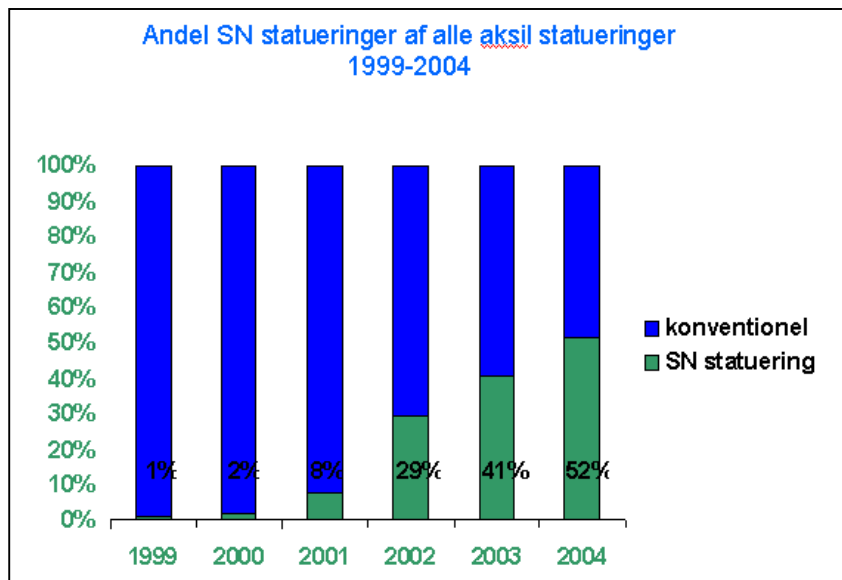
Med stigningen i antallet af godkendte afdelinger er også antallet af indberettede SLN-statueringer øget.

Figur 2.



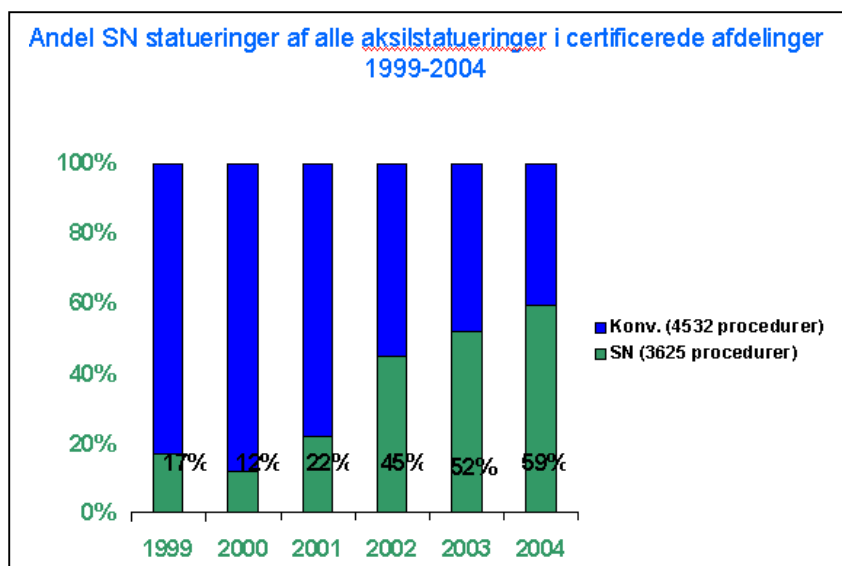
Der er ultimo 2004 inkluderet 4084 patienter i studiet, således at 52 % af alle indberettede patienter med c. mammae i 2004 blev aksilstatueret ved SLN metoden.

Figur 3



På de godkendte afdelinger blev metoden anvendt til 59 % af alle aksilstatueringer

Figur 4



Det ses, at metoden i de første år efter afdelingernes godkendelse anvendes i stigende grad, formentlig begrundet i uddannelse af kirurger som ikke har deltaget i den indledende serie operationer og i tilpasning af kapaciteten i det nuklearmedicinske speciale, der ikke førhen har deltaget i den primære behandling af patienter med c. mammae.

Oplysninger om detektionsmetode og kirurgisk teknik indberettes på et specialskema for sentinel node. Det ses at mærkning med både isotop og farvestof anvendes i alle afdelinger medens scintigrafisk fremstilling sentinel node ikke anvendes konsekvent

Figur 5

| Sentinel node lokaliseringsmetode efter 1.3.2002 | | |
|--|------|-------|
| Mærkningsmetode: | | |
| Radioaktivt sporstof | 25 | 0.74% |
| Farvestof | 525 | 15.6% |
| Radioaktivt sporstof + farvestof | 2781 | 82.7% |
| Uoplyst | 32 | 0.95% |
| | 3361 | |
| Lymfoscintigrafi: | | |
| Nej | 985 | 29.3% |
| Ja | 2284 | 68.0% |
| Uoplyst | 92 | 2.74% |
| | 3361 | |

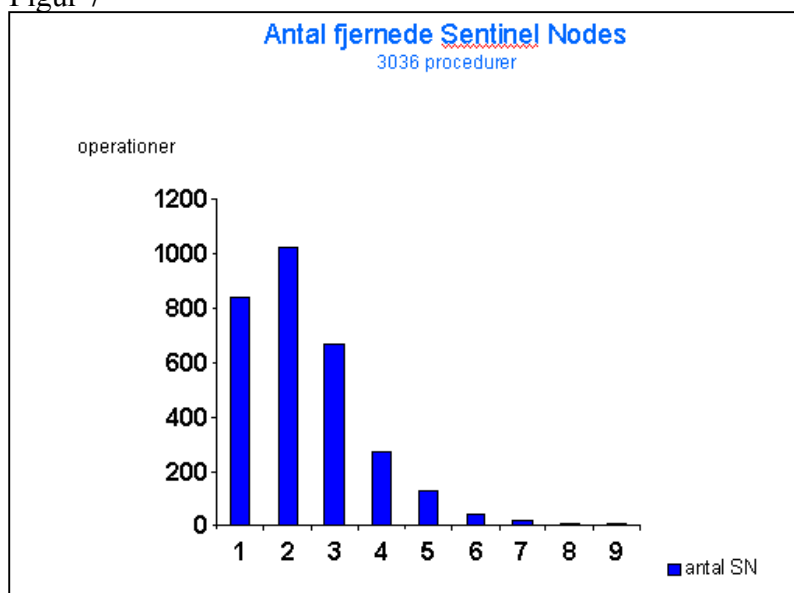
Figur 6

| Frysemikroskopi af sentinel node | | |
|---|------|-----|
| Frysemikroskopi: | | |
| Ja | 2885 | 86% |
| Nej | 265 | 8% |
| Uoplyst | 211 | 6% |

Indhentning af supplerende oplysninger med henblik på angivelse den kirurgiske detektionrate er i gang, og først herefter kan detektionsmetodens betydning for detektionraten vurderes.

Det fremgår endvidere, at der mediant identificeres 2 SLN ved den kirurgiske statuering og ved SLN negative statueringer fjernes yderligere én non SLN.

Figur 7



Der er indberettet 7428 aksilstatueringer fra afdelinger der er godkendt til deltagelse, heraf 3528 med anvendelse af SLN teknikken.

Figur 8

| Statuering | Konventionel | Sentinel node | Ialt |
|----------------|--------------|---------------|------------|
| Node neg | 1599 (41%) | 2095 (59%) | 3694 (50%) |
| Node pos | 2301 (59%) | 1433 (41%) | 3734 (50%) |
| mikrometastase | 165 (7.1%) | 581 (40,5%) | 746 (20%) |

Patienter der er statueret ved konventionel aksildissektion har præoperativt enten verificeret aksilspredning, tumorer større end 40 mm eller multifokale tumorer og derfor en hyppigere forekomst af aksilspredning, 59 %, end patienter statueret med SLN metoden, 41 %. Halvdelen, 50 %, af alle patienter opereret i deltagende afdelinger havde aksilmetastaser.

Andelen af patienter med positive aksillymfeknuder på diagnosetidspunktet var i årene 1998 og 1999, før SLN metodens introduktion, henholdsvis 44 % og 43 %. Hvorvidt fundet af spredning til aksillen hos 50 % efter introduktionen af SLN teknikken alene skal tilskrives optimeret histologisk undersøgelse af SLN vil blive analyseret. Andre forhold, f. eks. centraliseringen af den operative aktivitet i introduktionsperioden, kan have bidraget til ændringen.

Trods negative præoperative undersøgelser findes spredning hos 41 % ved SLN statuering. Årsagen hertil er dels de præoperative undersøgelseres lave sensitivitet og specificitet, men også at 41 % af

SLN positive aksiller alene indeholdt mikrometastaser. Om denne høje forekomst af mikrometastaser er udtryk for stage migration vil blive analyseret.

En central parameter i vurderingen af sentinel node teknikken værdi i den kirurgiske brystkræftbehandling, aksil recidivfrekvensen, kan først vurderes 5-10 år efter diagnosen. Ældre opgørelser tyder på, at 1-2 % udvikler aksilrecidiv indenfor 8 år efter konventionel statuering med fjernelse af mindst 10 negative aksillære lymfeknuder og højere recidivfrekvens angives efter mindre omfattende aksildissektion⁽²⁾. Fjernelse af mindst 10 aksillære lymfeknuder har derfor indtil introduktionen af SLN teknikken været et minimumskrav til aksilstatuering. Ydermere er den prognostiske betydning af aksilrecidiv kun i ringe omfang belyst, men 5-årsoverlevelsen angives ringe.

Den mediane observationstid hos de 2095 SLN node negative indberetninger i DBCG's database tillader ikke aktuelt en meningsfuld vurdering af recidivfrekvensen, men der er ultimo 2004 indkommet 3 indberetninger med oplysning om ipsilateralt aksilrecidiv, -et tal der ikke i øjeblikket giver anledning til bekymring.

1. Rytto, N. Status for Sentinel node. DBCG's informationsblad; 2003, vol. 35: 29-32.

2. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Eur J cancer 1992;28A(8-9):1415-8.

SN og multifokal mammacancer

Anders Husted

Hos patienter med unifokale tumorer benyttes sentinel node metoden til påvisning af metastaser i aksillen ved operation for mammacancer. Internationalt er der ikke konsensus om nomenklatur og definitioner af tilstande med mere end to maligne mammacancer i samme bryst. Det bør man være meget opmærksom på ved læsning af artikler omhandlende sentinel node metodens anvendelighed ved disse tilstande.

Vi har med hjælp fra en forskningsbibliotekar tilknyttet Århus Sygehus foretaget en udvidet søgning efter publicerede artikler vedr. multifokal mammacancer og sentinel node. Denne søgning har vist et begrænset antal publicerede artikler og fælles for disse artikler er, at materialet er meget begrænset. Samtidig er der ikke altid gjort rede for, hvilke definitioner der er benyttet til at skelne mellem multifokalitet og multicentricitet.

I DBCG regi har man en protokol for brugen af sentinel node ved unifokale tumorer med en maksimal tumorstørrelse op til 4 cm. DBCG definition på en multifokal mammacancer er to tumorer med en mindste afstand på mindst 2 cm. Er afstanden mindre kan den jf. DBCG's kriterier betragtes som unifokal, og er dermed egnet til bl.a. brystbevarende operation.

På kirurgisk afdeling L, Århus Amtssygehus, har vi foretaget en prospektiv evaluering af sentinel node metoden på patienter med præoperativt påvist multifokal mammacancer. Undersøgelsen påbegyndtes i juli 2001 og vi har nu lavet en foreløbig opgørelse, som hermed præsenteres, idet vi har gjort materialet op pr. 1. oktober 2004. Vi har benyttet DBCG's definition på multifokal mammacancer. Patienter med præoperativt påviste aksilmetastaser (ultralyd og finnålsaspiration) samt patienter hvis største tumor er over 4 cm er ekskluderet fra undersøgelsen. Endvidere er der nogle yderligere kontraindikationer for udførelsen af sentinel node, som ligeledes er brugt, fx tidligere operation i aksillen for hidrosadenitis.

Patienterne har fået sprøjtet Tc-99 samt blåt farvestof omkring største tumor peritumoralt mhp sentinel node diagnostik. Efterfølgende har man foretaget aksildissektion sv.t. niveau 1 og 2. I alt 69 patienter havde præoperativ multifokal mammacancer. 40 patienter er ekskluderet, og 4 ønskede ikke at deltage. 1 patient blev ikke pga. forglemmelse spurgt om deltagelse i projektet. 24 patienter indgik således i undersøgelsen.

Det væsentligste resultat er en falsk negativ rate på 16%. Detektionsraten var 92%. 33 % havde ikke metastaser. Kun 1 patient havde kun metastaser til sentinel node.

Der er tale om en foreløbig opgørelse, men vi mener ikke metoden er afklaret til at blive benyttet ved multifokal mammacancer. Større undersøgelser med ens definitioner er påkrævet.

Mikrometastaser

Dorthe Grabau

I denne undersøgelse er indgået patienter registreret i protokol i DBCG mellem 01.01.1990 og 31.10.1994, i alt 6961. I undersøgelsen indgår kvinder med tumorer, uafhængig af tumorstørrelse, som er node negative eller node positive 1-3.

Den mediane alder for patienterne er 56 år (24-74). 32% er præmenopausale og 68% postmenopausale.

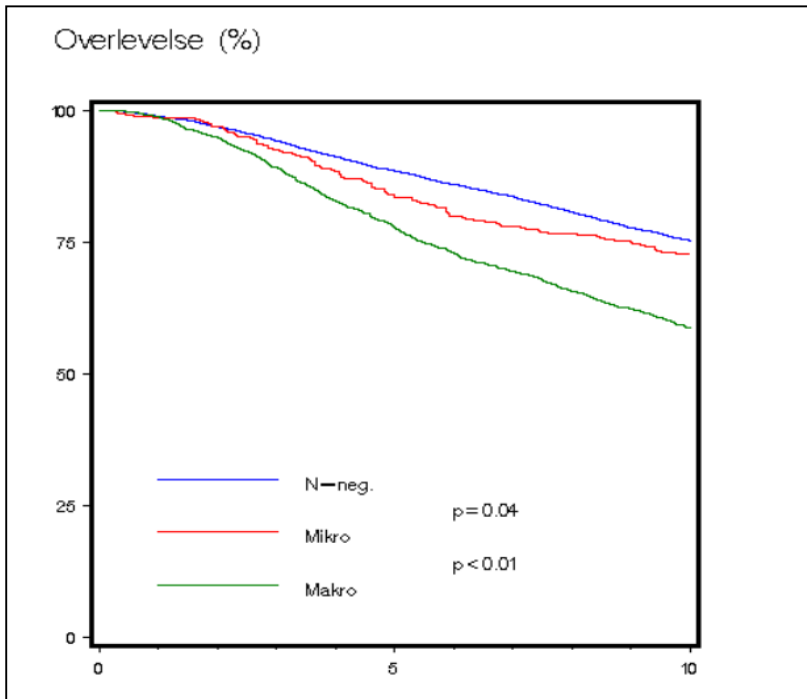
Tabel 1

| | |
|-----------------------------|-------------------|
| Tumorkarakteristika | |
| Størrelse, mm median | 19 (1-200) |
| Histologisk type | % |
| Duktal grad I | 41 |
| Duktal grad II | 39 |
| Duktal grad III | 16 |
| Duktal grad ? | 4 |
| Lobulær | 11 |
| Andre | 9 |
| Nodal status | |
| Node-negativ | 69 |
| Node-positiv, makro | 25 |
| Node-positiv, mikro | 6 |

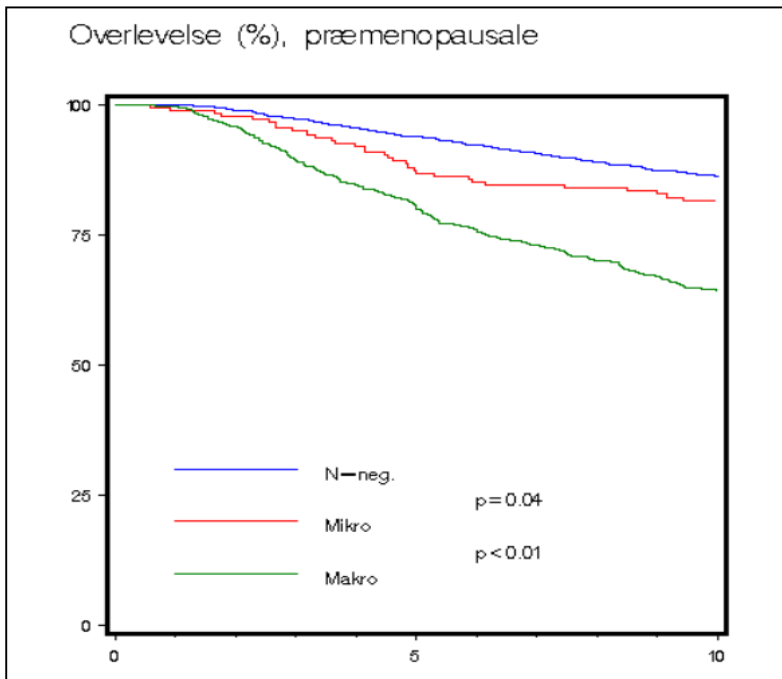
Tumorkarakteristika fremgår af Tabel 1. Rutinen på patologiafdelingerne var at lymfeknuderne blev delt i 2 og der blev undersøgt et HE snit fra hver af delene. Immunhistokemi blev kun brugt på indikation.

Med en median observationstid på 10 år og 4 mdr. ses en signifikant dårligere overlevelse for kvinder med tumorer med mikrometastaser sammenlignet med node negative tumorer og signifikant dårligere overlevelse for kvinder med tumorer med makrometastaser sammenlignet med mikrometastaser (Figur1), og disse forskelle ses hos såvel præmenopausale (Figur.2) som postmenopausale (Figur3).

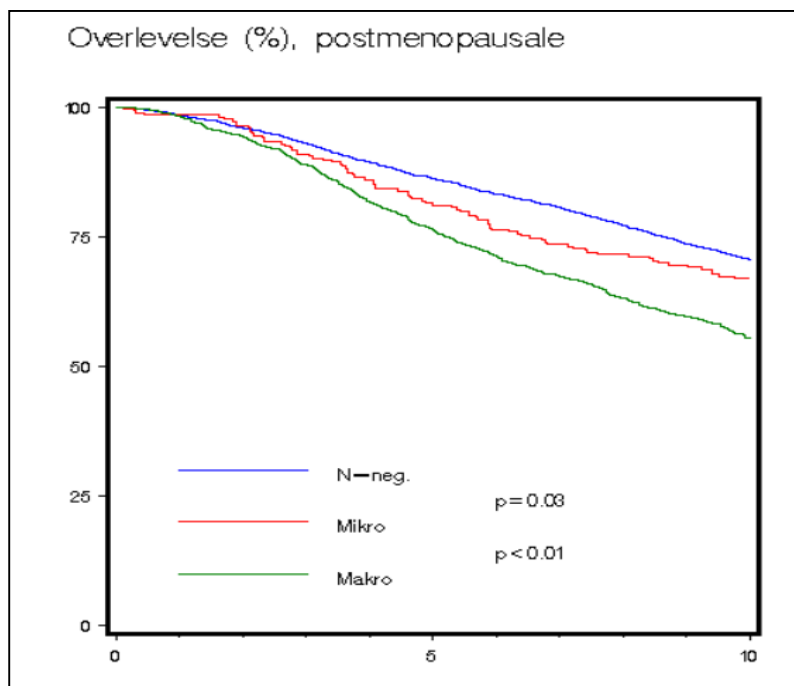
Figur 1



Figur 2



Figur 3



Ligeledes er gruppen med mikrometastaser sammensatte grupper med en signifikant dårligere prognose i under-gruppen af receptor negative og postmenopausale receptor positive og en signifikant bedre prognose i under-gruppen af præmenopausale receptor positiv. En signifikant dårligere prognose blandt de node positive (makro) genfindes i multivariat analysen.

FRYSESNIT VED SENTINEL LYMFENUDER.

Dorte Grabau

Materialet omfatter patienter opereret på Rigshospitalet marts 1998 til december 2001, i alt 272 patienter. Kriterier for indgang i undersøgelsen omfatter unifokal cancer mammae, tumorstørrelse ≤ 2 cm vurderet mammografisk og klinisk axil lymfeknude negativ.

De mediane antal sentinel lymfeknuder er 2.

Proceduren på patologi afdelingen var, at lymfeknuderne blev delt i 2 og der blev taget 2 frysesnit på samme niveau. Herefter blev lymfeknuderne indstøbt i paraffin og der blev taget 2 snit på 2 niveauer med ca. 250 μ imellem. På hvert niveau blev der taget 1 snit som blev farvet med HE og 1 snit som blev farvet immunhistokemisk med cytokeratin.

Referencen i undersøgelsen var fund af metastaser vurderet på paraffinsnittene.

I 84 tilfælde fandtes der paraffinsnitmetastaser i sentinel node. Frysesnitundersøgelsen var positiv i 61 af disse tilfælde, men negativ i 23 af tilfældene hvilken giver en falsk negativ rate på 27 %. (Tabel 1).

Tabel 1

| | Fryse snit | | Falsk negativ frekvens | |
|--------------------|------------|---------|------------------------|----------|
| | positiv | negativ | % | (95% CI) |
| Med SLN metastaser | 61 | 23 | 27 (23/84) | (23-32) |

Blandt 187 tumorer, tumor negative ved paraffinsnit var 1 tumor positiv ved frysesnit svarende til en hyppighed af falsk positivitet ved frysesnit på under 1 %.

Blandt de 84 tumorer med metastaser i sentinel node var der 28 tumorer med mikrometastaser. Af disse blev kun de 8 fundet på frysesnit svarende til en falsk negativ frekvens på 71 %. For makrometastaser var den falsk negativ frekvens kun 5 %. (Tabel 2).

Tabel 2

| | Fryse snit | | Falsk negativ frekvens | |
|-----------------|------------|---------|------------------------|----------|
| | positiv | negativ | % | (95% CI) |
| Mikrometastaser | 8 | 20 | 71 (20/28) | (63-80) |
| Makrometastaser | 53 | 3 | 5 (3/56) | (2-8) |

Definition af mikrometastaser og behandlingsmæssige konsekvenser.

Birgitte Bruun-Rasmussen

Indførelse af sentinel med deraf følgende mere intensiv undersøgelse af lymfeknuderne har gjort det nødvendigt at differentiere begrebet metastaser. De inddeles nu i følgende grupper: makrometastaser, mikrometastaser og enkeltceller/clusters.

En tumroccelle er ca. stor, dvs. 10 tumorceller = $20 \mu = 0,2 \text{ mm}$ og 100 tumorceller = $2000 \mu = 2 \text{ mm}$. Definition af makrometastaser, mikrometastaser og enkeltceller/clusters i relation til størrelse og antal celler er herefter som vist i figur 1.

Figur 1

| Definition af lymfeknude metastaser | | |
|-------------------------------------|----------------|--------------|
| | Størrelse (mm) | Antal celler |
| Makrometastaser | > 2 | > 100 |
| Mikrometastaser | > 0,2, ≤ 2 | > 10, ≤ 100 |
| Enkeltceller/clusters | ≤ 0,2 | ≤ 10 |

Konsekvenserne af de forskellige fund mht. aksildissektion samt adjuverende strålebehandling og medicinsk behandling er vist i figur 2.

Figur 2

| Behandlingsmæssige konsekvenser | | | |
|---------------------------------|-----------------|------------|----------------|
| | Aksildissektion | Strålebeh. | Medicinsk beh. |
| Makrometastaser | ja | ja | ja |
| Mikrometastaser | ja | nej | ja |
| Enkeltceller/clusters | ja | nej | nej |

SNOMED- kodningen for hhv. mikrometastaser og enkeltceller/clusters foretages som vist på figur 3.

Figur 3

| SNOMED-kodning |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Mikrometastaser: M-kode for metastase Æ-kode for "mikro"• Enkeltceller/clusters: M-kode for minus metastaser Æ-kode for enkeltceller |

Patientinformation i relation til etablering af biobanker og indberetning til DBCG

Henning Mouridsen

En arbejdsgruppe nedsat af Indenrigs- og Sundhedsministeriet har maj 2002 udarbejdet en betænkning (nr. 1414): Redegørelse om biobanker. Forslag til retslig regulering af biobanker indenfor sundhedsområdet.

I denne betænkning defineres en biobank, som en struktureret samling af menneskelig biologisk materiale, der er tilgængeligt efter bestemte kriterier, og hvor oplysninger, der er bundet i det biologiske materiale, kan henføres til enkeltpersoner.

Lovgrundlag for betænkningen fremgår af figur 1.

I betænkningen om biobanker er der stillet lovforslag, som dels vedrører patientens selvbestemmelse over biologisk materiale og dels vedrører forskningsprojekter og godkendelse af Videnskabetisk Komité. Formålet hermed er, at tilgodese personers integritet og samfundets behov, at biomateriale kun må anvendes til formål, der er orienteret om, samt for registerforskning hvori der indgår biomateriale, at det etiske komitéssystem kan varetage personens interesser uden indhentelse af samtykke.

Disse foreslag er efterfølgende tiltrådt, og vil føre til ændringer i lovene vist på figur 1.

Figur 1

| Lovgrundlag |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Lov om behandling af personoplysninger (Persondataloven).• Lov om et videnskabetisk komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter (Komitéloven).• Lov om patienters retsstilling (patientretsstillingsloven). |

Persondataloven administreres af Datatilsynet. Ifølge den kræves der anmeldes til Datatilsynet ved etablering af registre med personoplysning. Således er DBCG's database anmeldt Datatilsynet. Loven siger endvidere, at behandling af helbredsoplysninger forudsætter patientens samtykke. En ny vejledning for Datatilsynet forventes primo 2005. Ifølge Komitéloven skal der indhentes skriftlig informeret samtykke ved afgivelse af biomateriale til defineret formål (relateret til et aktuelt projekt), samt ved afgivelse af biomateriale til bredt videnskabeligt formål. Sidstnævnte forudsætter dog retningslinier for biobanken, anonymiseringsprocedurer, registrering af tilsagn osv. Ved senere specifikke forskningsprojekter, der ikke indebærer risici eller på anden måde kan være til belastning for den pågældende (dvs. ingen kontakt til patienterne, ingen behandlingsmæssig konsekvenser for

de pågældende) kan komitéerne beslutte, at informeret samtykke kan undlades. Projekterne skal således anmeldes til komitésystemet, som varetager personens interesse uden indhentelse af samtykke. En revideret vejledning forventes primo 2005.

Iht. retstillingsloven udvides patientens selvbestemmelse til også at omfatte selvbestemmelse over biologisk materiale afgivet i forbindelse med undersøgelse og behandling. Der vil dog være mulighed for at sige fra med hensyn til ikke behandlingsrelaterede anvendelse af biologisk materiale. På patientens initiativ skal der således ske anmeldelse på speciel offentlig tilgængelig formular til Vævsanmeldelsesregisteret, som er i regi af Sundhedsstyrelsen (iht. bekendtgørelse nr. 966 af 22. september 2004).

Ved udtagelse af materiale til forskning fra enhver biobank skal der derfor herefter forinden ske en henvendelse til Vævsanmeldelsesregisteret.

I løbet af 2005 forventes således nye vejledninger fra Datatilsynet, fra det Ethiske Komitésystem og fra Sundhedsstyrelsen. DBCG vil herefter foretage en samlet revision af de aktuelle retningslinier, som indtil videre fortsættes, dvs. samtlige patienter, som indgår i DBCG A, B, C og D skal give skriftligt samtykke, hvad angår behandling/kontrol, samt skriftligt samtykke til at oplysninger i journalen samt fra eventuelle videnskabelige undersøgelser på biomateriale bliver registreret af DBCG.

Dødeligheden af brystkræft i København efter introduktionen af mammografi screening.

Elsebeth Lynge

Vi har undersøgt, hvordan det er gået med dødeligheden af brystkræft i Københavns Kommune efter indførelse af mammografiscreening. Screeningen startede 1. april 1991. Programmet rettede sig mod kvinder, der var 50-69 år ved starten af hver screeningsrunde, og screeningen er blevet tilbudt hvert andet år. Vi undersøgte de kvinder, der havde deltaget i de første 5 screeningsrunder, 1. april 1991 til 31. marts 2001.

Hvad angår mammografiscreening, har Danmark næsten gennemført et naturligt eksperiment. Screeningen startede som sagt i Københavns Kommune 1. april 1991. Frederiksberg Kommune kom med i programmet fra juni 1994. Det eneste andet screeningsprogram, der har kørt i Danmark i længere tid, er det i Fyns amt med start november 1993. Samtidig har den såkaldte gråzone screening i de andre amter været begrænset i denne 10-års periode. Vi kan altså klart tale om "screenings-regioner" og "ikke screenings-regioner". I og med, at alle kvinder i alderen 50-69 år fik tilbudt mammografiscreening i Københavns Kommune i 2-års perioden 1. april 1991 til 31. marts 1993, kan vi også klart tale om en periode før screeningen startede og en periode efter.

Vi har udnyttet disse organisatoriske karakteristika som grundlag for undersøgelsen. Vi opererer med en studiegruppe, som er kvinder i Københavns Kommune i screeningsperioden. Sammen med dette opererer vi også med 3 kontrolgrupper: 1. kvinder i Københavns Kommune i 10-året før screeningen, 2. kvinder i resten af Danmark (undtagen Københavns og Frederiksberg Kommuner og Fyns amt) i screeningsperioden, og 3. kvinder i resten af Danmark (undtagen Københavns og Frederiksberg Kommuner og Fyns amt) i 10-året før screeningen.

I hver af de 4 grupper har vi identificeret risikopopulationerne af kvinder 50-69 år ved hver (faktisk eller konstrueret) screeningsrunde. I disse populationer har vi frasorteret kvinder, der allerede havde brystkræft, inden de indgik i risikopopulationen. Vi har endvidere fulgt hver kvinde op for dødsfald af brystkræft, død af anden årsag og udvandring. På denne basis kan vi tælle antallet af personår og antallet af dødsfald af brystkræft i hver af de 4 undersøgelsesgrupper.

Vi har så målt dødeligheden af brystkræft i Københavns Kommune i screeningsperioden sammenlignet med dødeligheden af brystkræft i Københavns Kommune i perioden før screening OG kontrolleret for den ændring i dødeligheden af brystkræft, der er sket i samme tidsrum i de dele af Danmark, hvor der ikke har været screening. Eller man kan vende det på den anden led og sige, at vi har undersøgt dødeligheden af brystkræft i Københavns Kommune i screeningsperioden sammenlignet med dødeligheden af brystkræft i de dele af Danmark, hvor der ikke var screening i samme periode, kontrolleret for de forskelle, der var mellem disse områder i perioden, inden screeningen startede.

Denne analyse viste, at dødeligheden af brystkræft i screeningsperioden lå 25% lavere i Københavns Kommune, end man skulle have forventet ud fra sammenligningen med tiden før og/eller områderne uden screening.

I fortolkningen af dette fund er det dog nødvendigt at tage med i betragtning, at denne lavere dødelighed af brystkræft i Københavns Kommune i teorien både kunne skyldes screeningen OG

kunne skyldes en såkaldt ”interaktionseffekt”, hvis f. eks. behandlingen af brystkræft havde udviklet sig meget mere gunstigt i Københavns Kommune over tid, end tilfældet var i resten af landet. Vi mener imidlertid ikke, at interaktionseffekten kan forklare undersøgelsens fund. Det skyldes først og fremmest, at DBCG jo har haft landsdækkende regler for diagnostik og behandling af brystkræftpatienter i hele den undersøgelsesperiode fra 1. april 1981 til 31. marts 2001, som vi har bruger.

Vores samlede konklusion af undersøgelsen er derfor, at den 25%’s nedgang i dødeligheden af brystkræft i Københavns Kommune kan tilskrives screeningen.

Undersøgelsen er publiceret i BMJ og kan ses på følgende link:

<http://bmj.bmjournals.com/cgi/rapidpdf/bmj.38313.639236.82v1>

Retningslinier for LCIS

Joan Ravnsbæk

Nye retningslinier for LCIS blev forelagt. De vil efter godkendelse fra patologiudvalget blive offentliggjort på DBCG's hjemmeside.

Forebyggende behandling af knoglemetastaser med bisfosfonater

Claus Kamby

Bisfosfonater (BF) har en udtalt hæmmende virkning på normal og patologisk knogledbrydning. Stofferne virker ved at reducere aktiviteten og antallet af knogledbrydende celler i skelettet. BF udgør - på basis af adskillige randomiserede studier – et veletableret terapeutisk tilbud til patienter med benigne metaboliske knoglesygdomme (osteoporose og osteitis deformans Paget) og til patienter med malignitetsassocierede skeletale komplikationer (hypercalcæmi, osteolytiske metastaser), herunder cancer mammae. Den intestinale absorption af BF er ringe, og den foretrukne administrationsvej ved malignitetsassocierede skeletale komplikationer har derfor traditionelt været parenteral.

Forebyggelse af komplikationer til knoglemetastaser

Knoglerne er hyppigste metastase-lokalisation ved cancer mammae [1]; knoglerecidiv er forbundet med en relativ god prognose. Anvendelsen af BF i onkologien er derfor mest undersøgt hos patienter med brystkræft. I det første randomiserede forsøg, der blev publiceret i 1983 [2], indgik 34 patienter med metastaserende sygdom, herunder multiple knoglemetastaser. Patienterne blev randomiseret til enten placebo eller peroral clodronat. Der blev ikke givet anden antineoplastisk behandling; 2/3 af patienterne fik nye knoglemetastaser, øget vækst af eksisterende metastaser eller patologiske frakturer. Et dansk studie omfattede 100 patienter med første recidiv af cancer mammae [3], som blev randomiseret til clodronat *versus* kontrol. Studiet viste en 30% reduktion i antallet af hændelser i knoglesystemet. Samtidig publiceredes resultater fra to randomiserede multicenter forsøg med pamidronat i.v. [4-6]: 754 patienter med første recidiv af cancer mammae med mindst én knoglemetastase, blev i et dobbeltblindt forsøg randomiseret til enten placebo eller pamidronat 90 mg i.v. hver 3.-4. uge i to år sammen med kemoterapi eller endokrin behandling. Pamidronat medførte signifikant reduktion i hyppighed og antal af skeletale komplikationer samt i tid til første nye episode i knoglesystemet. Subgruppeanalyse af patienter under 50 år viste en signifikant længere overlevelse i pamidronat-gruppen (mediant 25 måneder for pamidronat-gruppen *versus* 16 måneder).

Ibandronat, der er et nyere tredje-generations BP, der i dyreforsøg er 50-100 gange mere potent end pamidronat, har også været undersøgt hos patienter med metastaserende cancer mammae. Stoffet kan gives både oralt og intravenøst og effekten synes uafhængig af administrationsmåde. I et fase III studie reducerede ibandronat (6 mg i.v. hver 3.-4. uge) både skeletrelaterede hændelser og knoglesmerter signifikant sammenlignet med placebo [7,8].

BF ved operabel brystkræft (adjuverende)

Der foreligger tre randomiserede studier [9-11] (tabel 1). Det første studie omfatter 302 patienter, som blev randomiseret til enten kontrol eller clodronat [9]. Patienterne havde ved immunhistokemisk analyse epiteliale antigener i knoglemarven, som udtryk for subkliniske knoglemetastaser. Clodronat medførte signifikant reduktion af både knoglemetastaser og viscerale metastaser, som var ledsaget af signifikant reduktion i mortaliteten i clodronat-gruppen fra 15% til 4%. I 2001 publicerede Saarto et al. [10] resultater fra et randomiseret forsøg inkluderende 299 patienter, der blev randomiseret til kontrol *versus* adjuverende clodronat. I modsætning til Diel-studiet [9] fandtes ingen forskel på antallet af knoglemetastaser mellem kontrol- og clodronat-gruppen. Antallet af recidivfrie patienter efter fem år var reduceret i clodronat-gruppen sammenlignet med

kontrol-gruppen ($p=0,007$), og overlevelsen var signifikant kortere i denne gruppe. I 2002 blev det seneste forsøg [11]; 1069 patienter blev dobbeltblindt randomiseret til placebo *versus* clodronat i to år. Indenfor behandlingsperioden, fandtes en signifikant reduktion af knoglemetastaser, medens der efter opfølgning på mere end fem år var en ikke-signifikant reduktion i hyppigheden. Der var ingen forskel på hyppigheden af non-ossøse recidiver i de to grupper, men clodronat medførte en signifikant reduktion i mortaliteten sammenlignet med placebo.

Konklusion

De fleste studier omhandler anvendelsen af perorale BF (clodronat), og i mindre grad effekten af parenteral administration (pamidronat, zoledronat og ibandronat). Effekten af clodronat og pamidronat/zoledronat/ibandronat har ikke været sammenlignet indbyrdes.

Der foreligger evidens for, at BF hos patienter med knoglemetastaser beskytter mod patologiske frakturer, nedsætter behovet for palliativ strålebehandling og reducerer risikoen for udvikling af hypercalcæmi og nye knoglemetastaser [12,13]. Forebyggende behandling med bisfosfonat forventes således at medføre en signifikant reduktion knoglesmerter og i behov for 1) akutte indlæggelser til behandling af hypercalcæmi (22-75%), 2) palliativ strålebehandling (17-50%) og 3) behandling af patologiske frakturer, herunder kirurgi (13-76%). Der er tilstrækkelig evidens (level 1a) til at anbefale brug af BF til patienter med knoglemetastaser [14-16], og behandling med BF anbefales at fortsætte, selvom der registreres sygdomsprogression i knoglerne, idet det antages at fortsat hæmning af knogleresorbtionen forebygger yderligere komplikationer i skelettet og bidrager til fortsat smerte palliation [8].

Tabel 1: Effekten af adjuverende clodronat i tre randomiserede studier hos patienter, der er radikalt opereret for cancer mammae.

| | Diel et al. 1998 (9) | | Saarto et al. 2001 (10) | | Powles et al. 2002 (11) | |
|----------------------|-------------------------|---------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------|
| | Clodronat 157 pts | Kontrol 145 pts. | Clodronat 139 pts | Kontrol 143 pts | Clodronat 530 pts | Placebo 539 pts |
| Dødsfald | 4% * | 15% | 30%* | 17% | 19%* | 24% |
| Knoglemetastaser | 8%* | 17% | 21% | 17% | 12% (2%)* | 15% (5%) ^a |
| Viscerale metastaser | 8%* | 19% | 37%* | 22% | 17% | 20% |
| Fjernmetastaser | 13%* | 29% | 44%* | 29% | ? | ? |

*) $p<0.05$, a) inden for behandlingstiden på to år, ?) uoplyst

Referencer

- (1) Kamby C. The pattern of metastases in human breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1990; 17:37-61.
- (2) Elomaa I, Blomqvist C, Grohn P, Porkka L, Kairento AL, Selander K et al. Long-term controlled trial with diphosphonate in patients with osteolytic bone metastases. *Lancet* 1983; 1(8317):146-149.
- (3) Kristensen B, Ejlersen B, Groenvald M, Hein S, Loft H, Mouridsen HT. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med* 1999; 246(1):67-74.
- (4) Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88(5):1082-1090.
- (5) Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Glück S, Stewart JF et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo controlled trial. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):846-854.
- (6) Hortobagyi GN, Theriault R, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996; 335(24):1785-1791.
- (7) Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003; 14(9):1399-1405.
- (8) Coleman R. Treatment of metastatic bone disease. *Eur J Cancer* 2004; 2(3):32-35.
- (9) Diel IJ, Solmayer EF, Costa SD, Goerner R, Wallwiener D, Kaufmann M et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339(6):357-363.
- (10) Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elomaa I. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(1):10-17.
- (11) Powles T, Paterson S, Kanis JA, McCloskey E, Ashley S, Tidy A et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(15):3219-3224.
- (12) Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *Br Med J* 2003; 327(7413):469-472.
- (13) Pavlakakis N, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003474.
- (14) Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *Br Med J* 2003; 327(7413):469.
- (15) Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18(6):1378-1391.
- (16) Hillner BE, Ingle JN, Rowan T. American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(21):4042-4057.

Adjuverende behandling med aromatasehæmmere.

Henning Mouridsen

Tamoxifen har i mange år været standard endokrin behandling, som første linie ved metastaserende sygdom, neoadjuverende samt adjuverende.

Ved metastaserende sygdom er gennemført undersøgelser, hvor tamoxifen er sammenlignet med andre østrogenreceptor-modulatorer (SERMS), toremifen og fulvestrant. I begge tilfælde er der fundet samme effekt af tamoxifen og de nyere antiøstrogener, således at tamoxifen fortsat må betragtes som standard hvad angår første linie antiøstrogenbehandling.

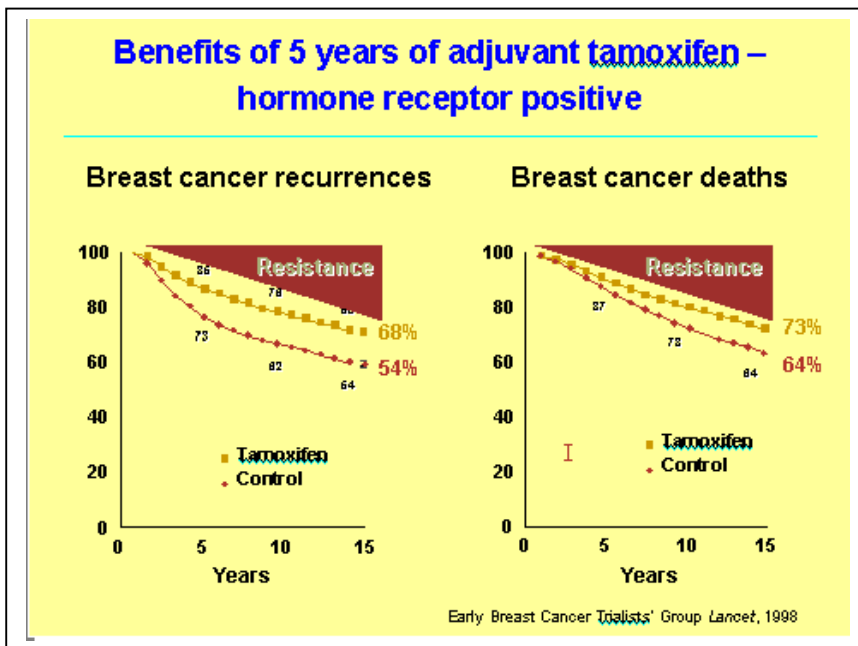
Som første linie behandling ved metastaserende sygdom er tamoxifen sammenlignet med alle 3 trediegenerations aromatasehæmmere, anastrozol, letrozol, og exemestan. Konklusionen af disse studier er, at anastrozol er mindst lige så effektiv som tamoxifen med hensyn til tid til progression, responsrate og overlevelse. Letrozol er mere effektiv end tamoxifen med hht. tid til progression, respons rate og tidlig overlevelse. Hvad angår exemestan foreligger indtil videre kun oralt præsenterede fase 3 data, som viser bedre effekt end tamoxifen med hht. til tid til progression og respons rate.

I den neoadjuverende situation er tamoxifen ligeledes sammenlignet med alle 3 aromatasehæmmere letrozol, anastrozol og exemestan. Konklusionen af disse studier er, at aromatasehæmmerne er mindst lige så effektive eller mere effektive end tamoxifen i et eller flere endemål (respons rate, mulighed for brystbevarende operation). Der foreligger indtil videre ikke resultater fra sammenlignende undersøgelser mellem de 3 aromatasehæmmere, men letrozol er det eneste stof, som har vist signifikant bedre effekt, både hvad angår respons rate og mulighed for brystbevarende operation.

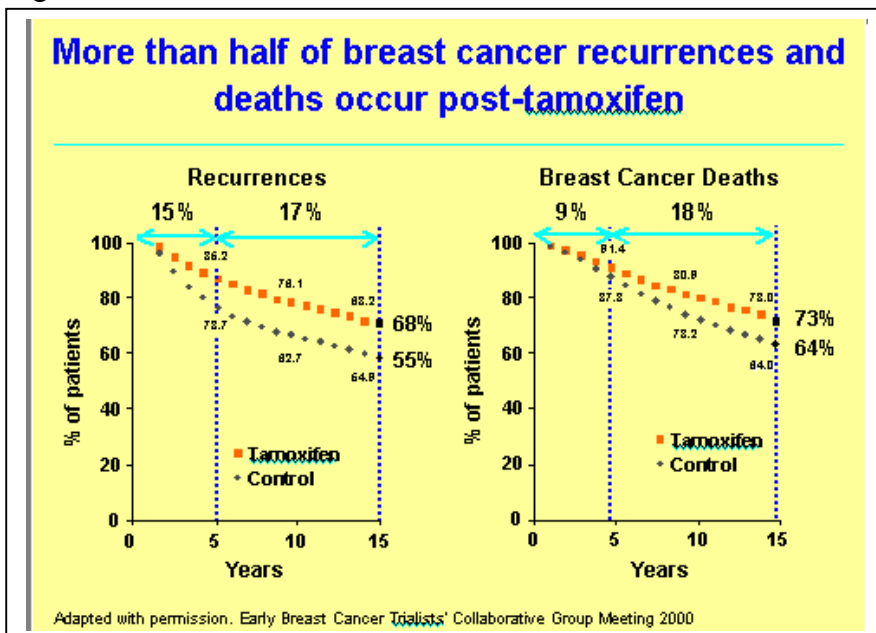
Alle 3 tredie generations aromatasehæmmere er herefter introduceret i den adjuverende situation hvor tamoxifen, givet i 5 år, hidtil har været standard.

Figur 1 viser hvad der er opnået med 5 års adjuverende tamoxifenbehandling givet til patienter med hormonreceptor positive tumorer. Med hht. recidiv opnås en absolut reduktion på 14 % svarende til en relativ reduktion på 47 %. Hvad angår mortalitet ses en 9 % absolut reduktion svarende til en relativ reduktion på 25 %. Som det ligeledes fremgår af figuren er en stor del af patienterne resistente for den givne behandling. Som det fremgår af Figur 2 vil, med 5 års tamoxifenbehandling, 15 % af recidiverne optræde de første 5 år efter operation og 17 % i tiden 5 –15 år efter operation. Hvad angår brystcancer relateret dødsfald, vil 9 % optræde de første 5 år efter operation og 18 % inden for de følgende 10 år. Der er således betydelig behov for at udvikle nye regimer, dels med en bedre korttids effekt, men i endnu højere grad med en bedre langtids effekt.

Figur 1



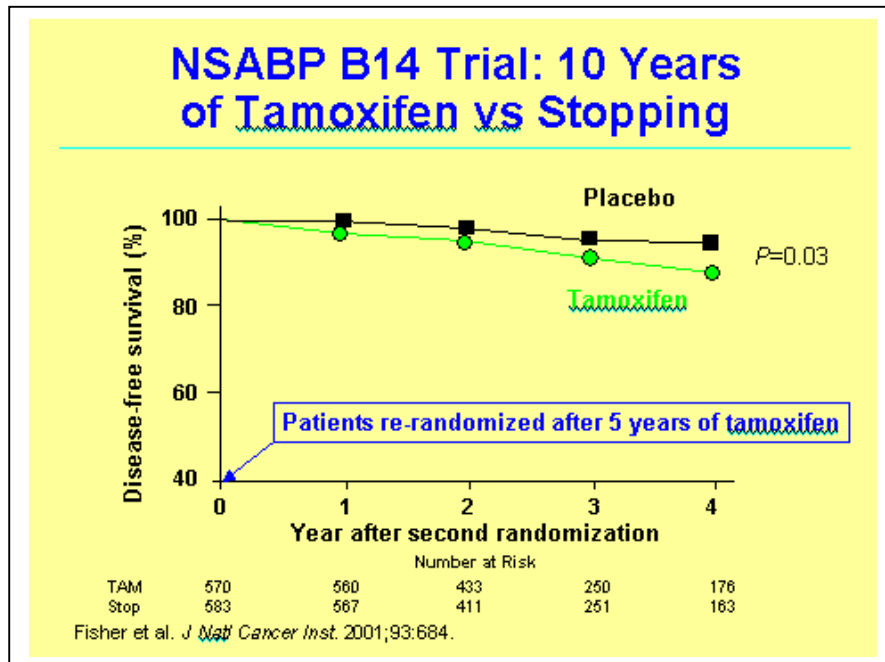
Figur 2



En enkelt større undersøgelse (NSABP-B14) har randomiseret patienter, som havde fået 5 års tamoxifenbehandling, til yderligere 5 års tamoxifen versus placebo. I denne undersøgelse (Figur 3) findes en signifikant dårligere prognose, hvad angår recidiv, hos patienter som fik forlænget tamoxifenbehandlingen. Disse resultater er forklaret ved, at den agonistiske (østrogene) effekt af

tamoxifen øges med tiden. 5 års tamoxifenbehandling er derfor også standardbehandling i alle de publicerede randomiserede undersøgelser med aromatasehæmmere.

Figur 3



Figur 4 viser de strategier, der er blevet anvendt i de adjuverende undersøgelser med aromatasehæmmere.

Figur 4

| TRIAL STRATEGIES IN ADJUVANT TRIALS WITH AROMATASE INHIBITORS | |
|---|-------------------------------|
| EARLY | : ATAC, BIG 1-98 |
| EARLY SEQUENTIAL | : ICG 96, ARNO, ITA, BIG 1-98 |
| EXTENDED | : MA-17 |

I undersøgelser med tidlig adjuverende behandling er 5 års tamoxifen sammenlignet med 5 års anastrozol (ATAC = arimidex, tamoxifen, alone or in combination) eller med 5 års behandling med letrozol (BIG = Breast International Group). Endnu en undersøgelse er påbegyndt (TEAM = Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter trial), hvor 5 års tamoxifenbehandling er sammenlignet med 5 års exemestanbehandling. Designet af denne undersøgelse er siden blevet ændret til at sammenligne 5 års exemestan med 3 års tamoxifen efterfulgt af 2 års exemestan. Der foreligger nu resultater fra såvel ATAC som BIG 1-98 (sidstnævnte publiceret efter repræsentantskabsmødet i januar 2005).

I de tidlige sekventielle studier sammenlignes 5 års tamoxifenbehandling med sekventiel behandling med først 2 års tamoxifen og herefter 3 års behandling med aromatasehæmmere. I ICCG 96 (International Collaborative Cancer Group) anvendes som aromatasehæmmere exemestan og i ARNO (Arimidex, Nolvadex) og ITA (Italian Tamoxifengroup) anvendes anastrozol. I BIG 1-98 er som aromatasehæmmere anvendt letrozol. Dette studie inkluderer endvidere en behandlingsarm med den omvendte sekvens af de 2 endokrine behandlinger, dvs. først letrozol 2 år herefter tamoxifen 3 år. Der er på nuværende tidspunkt publiceret resultater fra ICCG 96, ARNO og ITA (sidstnævnte dog ikke medtaget i det følgende, da undersøgelsen inkluderer et meget lille antal patienter). Den sekventielle del er BIG 1-98 forventes først publiceret om 2 – 3 år.

En undersøgelse har den forlængede behandlingsstrategi (MA-17) idet patienter efter afsluttet 5 års tamoxifen er randomiseret til 5 års behandling med letrozol versus placebo. Resultaterne er publiceret.

Figur 5 resumerer resultaterne af de publicerede 5 store randomiserede undersøgelser. Til sammenligning er medtaget resultatet af metaanalysen af 5 års tamoxifenbehandling overfor kontrol. Der er således i samtlige undersøgelser, i forhold til 5 års adjuverende tamoxifenbehandling, fundet en yderligere relativ og absolut reduktion i recidivraten.

Som det fremgår af Figur 5 er den mediane observationstid i de fleste undersøgelser endnu relativ kort og på nuværende tidspunkt er en signifikant reduktion af dødeligheden alene observeret i den node-positiv subpopulation i MA-17 studiet.

Figur 5

| DFS: Reduction of event rate in the adjuvant setting | | | | |
|---|------------------------|----------------|-------------|-------------|
| | | Follow-up (mo) | Rel. Red. % | Abs. Red. % |
| Early | TAM 5 vs none | 120 | 47 | 12 (5 yrs) |
| Early | ANA 5 vs TAM 5 | 68 | 13 | 3.3 (6 yrs) |
| Early | LET 5 vs. TAM 5 | 25.8 | 19 | 2.6 (5 yrs) |
| Early seq. | TAM 2 → EXE 3 vs TAM 5 | 30.6 | 32 | 4.7 (3 yrs) |
| Early seq. | TAM 2 → ANA 3 vs TAM 5 | 28 | 40 | 3.1 (3 yrs) |
| Extended | LETRO 5 vs placebo | 27.5 | 43 | 6.0 (4 yrs) |

Review: Mouridsen HT, January 2005

I alle undersøgelser er der fundet en betydelig reduktion(30-50 %) i risikoen for kontralateral mamma cancer.

De sideeffekter der er set i forbindelse med behandling med tamoxifen, kan tilskrives dels tamoxifens østrogene effekt (på fedtstofskifte, øget knoglemineral tæthed, øget risiko for tromboemboli, vaginalblødninger og endometrialcancer), hvorimod det fortsat er uafklaret om tamoxifen har en effekt på risikoen for myokardinfarkt. Tamoxifens antiøstrogene effekt giver bivirkninger i form af hedeure og muligvis artralgi, Aromatasehæmmere medfører hos postmenopausale kvinder en næsten komplet reduktion af cirkulerende østrogener. Dette kunne forventes at medføre sideeffekter, som også ses hos kvinder efter overgangsalderen i form af hedeure, artralgi, nedsat kalkindhold i knoglerne, muligvis påvirkning af fedtstofskiftet og øget risiko for myokardinfarkt. Derimod må aromatasehæmmerne forventes, i forhold til tamoxifen, at medføre nedsat risiko for tromboemboli, vaginalblødninger og endometrialcancer.

Figur 6

| Hot flushes reported in adjuvant AI trials | | | | | |
|--|--------|-------|-----------|----------------|---------|
| Study | FU(MO) | AI | Ref. Drug | AI vs Ref. (%) | P |
| ATAC | 68 | ANA | TAM | 36 vs 41 | <0.0001 |
| BIG 1-98 | 26 | LETRO | TAM | 34 vs 38 | NI |
| IES | 31 | EXEM | TAM | 42 vs 40 | 0.28 |
| ARNO | 28 | ANA | TAM | Not reported | |
| MA-17 | 28 | LETRO | Placebo | 47 vs 41 | <0.001 |

ATAC Trialists' Group *Lancet* 2005;365:60; Thürlimann et al. www.ibcs.org; Coombes et al. *N Engl J Med* 2004;350:1081; Jakesz et al. *Breast Cancer Res Treatm* 2004;88:S7(Abstract 2); Goss et al. *N Engl J Med* 2003;349:1793.

Sideeffekter observeret i de randomiserede undersøgelser med aromatasehæmmere versus tamoxifen og placebo er summeret i figur 6 til 13.

Hedeure optræder således lidt sjældnere end, eller med samme hyppighed som tamoxifen, men noget hyppigere med aromatasehæmmere versus placebo. Figur 6

Artralgi optræder hyppigere ved behandling med aromatasehæmmere versus tamoxifen eller placebo (Figur 7).

Figur 7

| Arthralgia reported in adjuvant AI trials | | | | | |
|---|--------|-------|-----------|----------------|---------|
| Study | FU(MO) | AI | Ref. Drug | AI vs Ref. (%) | P |
| ATAC | 68 | ANA | TAM | 36 vs 29 | <0.0001 |
| BIG 1-98 | 26 | LETRO | TAM | Not reported | |
| IES ¹⁾ | 31 | EXEM | TAM | 39 vs 33 | <0.05 |
| ARNO | 28 | ANA | TAM | Not reported | |
| MA-17 ²⁾ | 28 | LETRO | Placebo | 33 vs 26 | <0.01 |

Symptoms include: 1) pain or aches and arthralgia, 2) arthralgia & myalgia

ATAC Trialists' Group *Lancet* 2005;365:60; Thürlimann et al. www.ibcs.org; Coombes et al. *N Engl J Med* 2004;350:1081; Jakesz et al. *Breast Cancer Res Treatm* 2004;88:S7(Abstract 2); Goss et al. *N Engl J Med* 2003;349:1793.

I undersøgelser med publicerede data er tromboemboli rapporteret sjældnere ved behandling aromatasehæmmere end med tamoxifen (Figur 8).

Figur 8

| Thromboemboli reported in adjuvant AI trials | | | | | | |
|--|--------|-------|-----------|---------------|----------------|--------|
| Study | FU(MO) | AI | Ref. Drug | Event | AI vs Ref. (%) | P |
| ATAC | 68 | ANA | TAM | Venous | 2.8 vs 4.5 | 0.0004 |
| | | | | Deep venous | 1.6 vs 2.4 | 0.02 |
| BIG 1-98 | 26 | LETRO | TAM | Thromboemboli | 1.0 vs 2.4 | NI |
| IES | 31 | EXEM | TAM | Thromboemboli | 1.0 vs 1.9 | 0.03 |
| | | | | Including SAE | 1.3 vs 2.4 | 0.007 |
| ARNO | 28 | ANA | TAM | Thromboemboli | Not reported | |
| MA-17 | 28 | LETRO | Placebo | Thromboemboli | Not reported | |

ATAC Trialists' Group *Lancet* 2005;365:60; Thürlimann *et al.* www.ibcsg.org; Coombes *et al.* *N Engl J Med* 2004;350:1081; Jakesz *et al.* *Breast Cancer Res Treatm* 2004;88:S7(Abstract 2); Goss *et al.* *N Engl J Med* 2003;349:1793.

Gynækologiske symptomer og endometricancer optræder sjældnere ved behandling med aromatasehæmmere (Figur 9).

Figur 9

| Gynecological symptoms & endometrial cancer reported in adjuvant AI trials | | | | | | |
|--|--------|-------|-----------|-------------------|----------------|---------|
| Study | FU(MO) | AI | Ref. Drug | Event | AI vs Ref. (%) | P |
| ATAC | 68 | ANA | TAM | Vaginal discharge | 3.5 vs 13.2 | <0.0001 |
| | | | | Vaginal bleeding | 5.4 vs 10.2 | <0.0001 |
| | | | | Endom. cancer | 0.2 vs 0.8 | <0.02 |
| BIG 1-98 | 26 | LETRO | TAM | Vaginal bleeding | 3.3 vs 6.6 | NI |
| | | | | Endom. biopsies | 1.9 vs 7.2 | NI |
| | | | | Endom. cancer | 0.2 vs 0.4 | NI |
| IES | 31 | EXEM | TAM | Gynec. symptoms | 5.8 vs 9.0 | <0.001 |
| | | | | Vaginal bleeding | 4.0 vs 5.5 | 0.05 |
| | | | | Endom. cancer | 0.21 vs 0.46 | NI |
| ARNO | 28 | ANA | TAM | Not reported | | |
| MA-17 | 28 | LETRO | Placebo | Vaginal bleeding | 4.3 vs 6.0 | 0.01 |

ATAC Trialists' Group *Lancet* 2005;365:60; Thürlimann *et al.* www.ibcsg.org; Coombes *et al.* *N Engl J Med* 2004;350:1081; Jakesz *et al.* *Breast Cancer Res Treatm* 2004;88:S7(Abstract 2); Goss *et al.* *N Engl J Med* 2003;349:1793.

Kardiovaskulært sygdom er rapporteret forskelligt i de foreliggende undersøgelser (Figur 10 og 11).

I BIG-98 undersøgelsen foregår i øjeblikket en reevaluering af de indrapporterede data herunder analyse af risikoen for hjertesygdom i relation til præeksisterende risikofaktorer (tidligere kendt hypertension og eller myokardinfact). Det er bemærkelsesværdigt, at der i undersøgelsen med letrozol versus placebo ikke findes forskel i risikoen for hjertesygdom.

Figur 10

| Cardiovascular disease reported in adjuvant AI trials | | | | | | |
|---|---------|-------|----------|---------------|----------------|-----|
| Study | FU (MO) | AI | Ref drug | Event | AI vs Ref. (%) | P |
| ATAC | 68 | ANA | TAM | Ischemic CVD | 4.1 vs 3.4 | 0.1 |
| | | | | Cardiac death | Not reported | |
| BIG 1-98 | 26 | LETRO | TAM | Ischemic CVD | 8.7 vs 8.3 | NI |
| | | | | Cardiac death | 0.65 vs 0.30 | NI |

Figur 11

| Cardiovascular disease reported in adjuvant AI trials | | | | | | |
|---|---------|-------|-----------|-------------------|----------------|-------|
| Study | FU (MO) | AI | Ref. drug | Event | AI vs Ref. (%) | P |
| IES | 31 | EXEM | TAM | CVD | 42.6 vs 39.2 | 0.28 |
| | | | | MI (all) | 0.9 vs 0.4 | 0.023 |
| | 37 | EXEM | TAM | MI (on treatment) | 0.7 vs 0.3 | 0.126 |
| | | | | Cardiac death | 0.55 vs 0.50 | NI |
| | | | | Vascular death | 0.63 vs 0.29 | NI |
| ARNO | 28 | ANA | TAM | Not reported | | |
| MA-17 | 30 | LETRO | Placebo | Ischemic CVD | 5.8 vs 5.6 | 0.67 |
| | | | | Cardiac death | 0.47 vs 0.58 | NI |

Coombes et al. N Engl J Med 2004;350:1081; Coombes et al. Breast Cancer Res Treatm 2004;88:S7(Abstract 3); Jakesz et al. Breast Cancer Res Treatm 2004;88:S7(Abstract 2); Goss et al. Proc ASCO 2004;23:87(Abstract 847).

En enkelt undersøgelse (BIG-98) har vist forhøjet kolesterol under behandling med letrozol, men blodprøverne blev indsamlet hos ikke fastende personer, hvilke invaliderer undersøgelsen. Til sammenligning fandtes i MA-17 ingen forskel i hyppigheden af hyperkolesterolemi ved behandling med letrozol og placebo (Figur 12).

I alle de publicerede undersøgelser findes øget risiko for osteoporose/fracturer ved behandling med aromatasehæmmer, sammenlignet med tamoxifen/placebo (Figur 13).

Figur 12

Hypercholesterolemia reported in adjuvant AI trials

| Study | FU(MO) | AI | Ref. Drug | Event | AI vs Ref. (%) | P |
|----------|--------|-------|-----------|--------------|----------------|------|
| ATAC | 68 | ANA | TAM | Not reported | | |
| BIG 1-98 | 26 | LETRO | TAM | All grades | 46.6 vs 19.2 | NI |
| | | | | Grade I | 38.1 vs 17.3 | NI |
| | | | | Grade ≥II | 8.5 vs 1.9 | NI |
| IES | 31 | EXEM | TAM | Not reported | | |
| ARNO | 28 | ANA | TAM | Not reported | | |
| MA-17 | 28 | LETRO | Placebo | All grades | 11.9 vs 11.5 | 0.67 |

ATAC Trialists' Group *Lancet* 2005;365:60; Thürlimann *et al.* www.ibcs.org; Coombes *et al.* *N Engl J Med* 2004;350:1081; Jakesz *et al.* *Breast Cancer Res Treatm* 2004;88:S7(Abstract 2); Goss *et al.* *N Engl J Med* 2003;349:1793.

Figur 13

Osteoporosis/fractures reported in adjuvant AI trials

| Study | FU(MO) | AI | Ref. Drug | Event | AI vs Ref. (%) | P |
|----------|--------|-------|-----------|--------------|----------------|---------|
| ATAC | 68 | ANA | TAM | Fracture | 11.0 vs 7.7 | <0.0001 |
| BIG 1-98 | 26 | LETRO | TAM | Fracture | 5.8 vs 4.1 | NI |
| IES | 31 | EXEM | TAM | Fracture | 3.1 vs 2.3 | 0.08 |
| | | | | Osteoporosis | 7.4 vs 5.7 | 0.05 |
| ARNO | 28 | ANA | TAM | Fracture | 2.4 vs 2.1 | NI |
| MA-17 | 28 | LETRO | Placebo | Fracture | 3.6 vs 2.9 | 0.24 |
| | | | | Osteoporosis | 5.8 vs 4.5 | 0.07 |

ATAC Trialists' Group *Lancet* 2005;365:60; Thürlimann *et al.* www.ibcs.org; Coombes *et al.* *N Engl J Med* 2004;350:1081; Jakesz *et al.* *Breast Cancer Res Treatm* 2004;88:S7(Abstract 2); Goss *et al.* *N Engl J Med* 2003;349:1793.

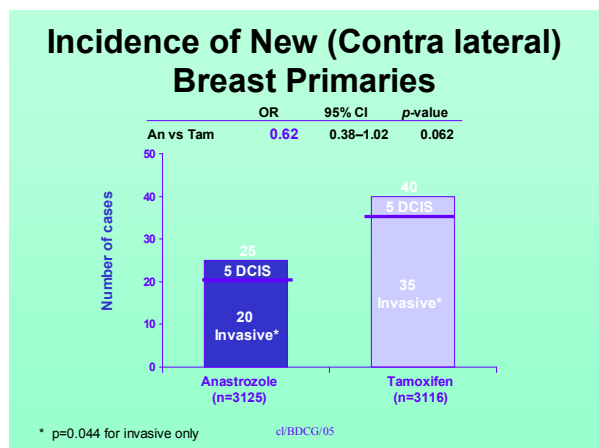
Konklusivt kan den hidtidige standard, 5 års behandling med tamoxifen, ikke længere betragtes som optimal adjuverende endokrin behandling til postmenopausale patienter. Hvad angår tidlig adjuverende behandling foreligger der således data, som viser, at såvel 5 års behandling med aromatasehæmmere, som 2 års behandling med tamoxifen efterfulgt af 3 års behandling med aromatasehæmmere, signifikant reducerer risikoen for recidiv. Der foreligger endnu ikke resultat af randomiserede sammenligninger mellem 5 års aromatasehæmmere versus den sekventielle behandling. På basis af de hidtil publicerede resultater i peer- reviewede tidsskrifter har DBCG anbefalet, at den adjuverende behandling påbegyndes med tamoxifen (dog med anastrozol såfremt der er kontraindikation for behandling med tamoxifen i form af tidligere tromboemboliske tilfælde). For patienter, som har været i behandling med tamoxifen i 2,5 – 3,5 år, anbefales skift til behandling med aromatasehæmmere i yderligere 2,5 år (exemestan) og patienter som har været i behandling med tamoxifen i 4 – 5 år, anbefales at skifte til behandlingen med aromatasehæmmer (letrozol) i yderligere 2,5 år.

Disse anbefalinger er fremsendt til kræftstyregruppen primo 2004. Kræftstyregruppen har tiltrådt disse anbefalinger, som i løbet af 2004 er blevet fulgt på alle onkologiske afdelinger. Disse anbefalinger kan løbende blive justeret i takt med nye peer-reviewede publikationer af de pågående undersøgelser.

Forebyggelse af brystkræft. Protokollen: IBIS II

Charlotte Lanng

IBIS II er et projekt hvor man sammenligner effekten af Anastrozol med placebo (dobbelblind randomiseret) på antallet af brystcancer hos kvinder med øget risiko for at udvikle bryst cancer.



I ATAC studiet fandt man at incidensen af kontralateralcancer var reduceret med 50 % sammenlignet med Tamoxifen.

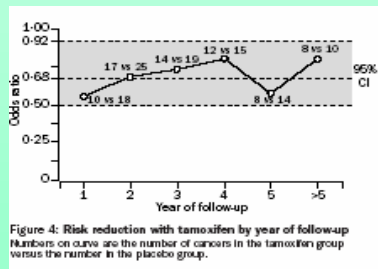
tamoxifen overfor placebo

| | | Tam | Pla |
|-----------------|-----------|-----|-----|
| • NSABP 1 | Antal BC: | 124 | 244 |
| • Royal Marsden | Antal BC: | 34 | 36 |
| • Milano | Antal BC: | 34 | 45 |
| • IBIS I | Antal BC: | 69 | 101 |

cl/BDCG/05

Tidligere undersøgelser, hvor man har sammenlignet Tamoxifen med placebo har vist en reduktion af brystcancer med 30-40 %.

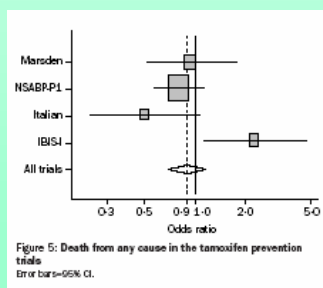
Tamoxifen-studier



e/BDCG/05

Reduktionen ses at være nogenlunde konstant gennem hele behandlingsperioden, der foreligger endnu ikke data for incidensen efter ophør af medicin.

Tamoxifen-studier



e/BDCG/05

Der fandtes umiddelbart ingen forskel i mortalitet. Den øgede mortalitet i Tamoxifen gruppen i IBIS I undersøgelsen kan ikke forklares, men der ses flere tilfælde af tromboembolisk betingede dødsfald.

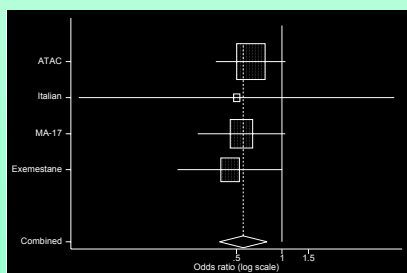
konklusion

- > Tamoxifen reducerer incidensen af BC med 30-40% under behandling
effekten efter behandlingsstop kendes ikke
- > Endometrie cancer er 2 – 3 gange øget
fleste tilfælde er dog grad I
- > Thromboemboliske tilfælde er øget gange 2

e/BDCG/05

Tamoxifenstudierne har vis en reduktion i incidensen af brystcancer, men også mange bivirkninger.

Contralateral Tumours in Aromatase Inhibitor Trials



e/BDCG/05

Også undersøgelser hvori aromatase hæmmere indgår, har vist reduktion af incidensen af contralateral bryst cancer.

Man forventer derfor 50 % reduktion af cancertilfælde ved behandling med Anastrozole overfor placebo.

Adverse Events in ATAC

Summary relative rates compared to Tamoxifen

Reduced by Anastrozole

- Hot Flushes down 14% (34% vs 40%)
- Vaginal Bleeding down 44% (4.5% vs 8.1%)
- Endometrial Cancer down 80% (3 vs 15)
- Strokes/TCI down 50% (1% vs 2%)
- Clotting events down 40% (2.1% vs 3.5%)
- Stopping treatment down 32% (5% vs 7%)

e/BDCG/05

Generelt ses færre bivirkninger ved behandling med Anastrozol sammenlignet med Tamoxifen, specielt hvad angår endometrie cancer og tromboemboliske sygdomme.

Adverse Events in ATAC

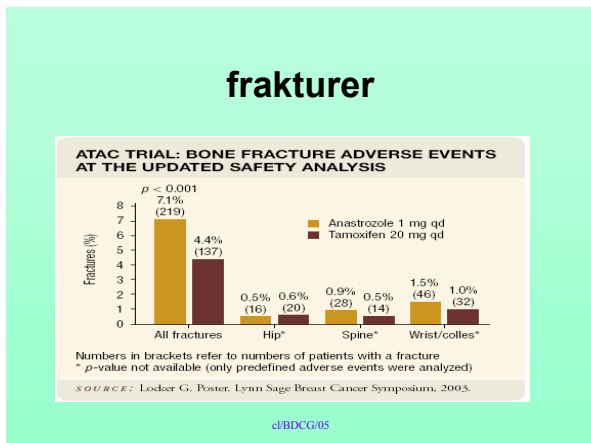
Summary relative rates compared to Tamoxifen

Increased by Anastrozole

- Musculo-Skeletal up 30% (28% vs 21%)
- Fractures up 50% (6% vs 4%)

e/BDCG/05

Dog ses der øger forekomst af frakturer og led-muskelsmerter.



Den øgede forekomst ses dog ikke i form af hofte eller columna frakturer.

Inklusionskriterier

- postmenopausal
- 45 – 70 år
- 1.5 – 2 gange øget risiko for udvikling af BC
 - familiær anamnese for BC eller ovariecancer
 - kvinden har fået påvist proliferativ sgd.
ex LCIS

e/BDCG/05

De kvinder der kan tilbydes deltagelse i projektet skal være postmenopausale og have en øget risiko for udvikling af brystcancer på 1½-2 gange.

eksklusionskriterier

- væsentlig osteoporose
- HRT –alle-
- Alm. eksklusionskriterier

e/BDCG/05

På grund af mistanke om øget forekomst af frakturer må kvinderne ikke have osteoporose, og de må ikke tage HRT.

forløb

- inden indgang:
 - mammografi < 1 år
 - DXA scanning < 2 år
 - rtg. colomna < 2 år
- ved indgang:
 - blodprøver (til senere analyse i UK)
 - udlevering af med.

d/BDCG/05

kontrol

- skal ses til efter
 - ½ år Klinik
 - 1. år Klinik + (mam) + blodprøver
 - 2. år Klinik + mam
 - 3. år Klinik + (mam)
 - 4. år Klinik + mam
 - 5. år Klinik + mam + blodprøver
 - 6-10 år spørgeskema

d/BDCG/05

Arbejdsgangen i projektet er som ovenfor beskrevet.

tak

**hvis I er interesseret i at deltage i projektet
kan man kontakte mig på:**

**Brystkirurgisk klinik, Hørsholm sygehus
Usserød Kongevej 102, 2970 Hørsholm
tel: 4829 6965
mail: charl@fa.dk**

d/BDCG/05

Eventuelt interesserede kan kontakte undertegnede.

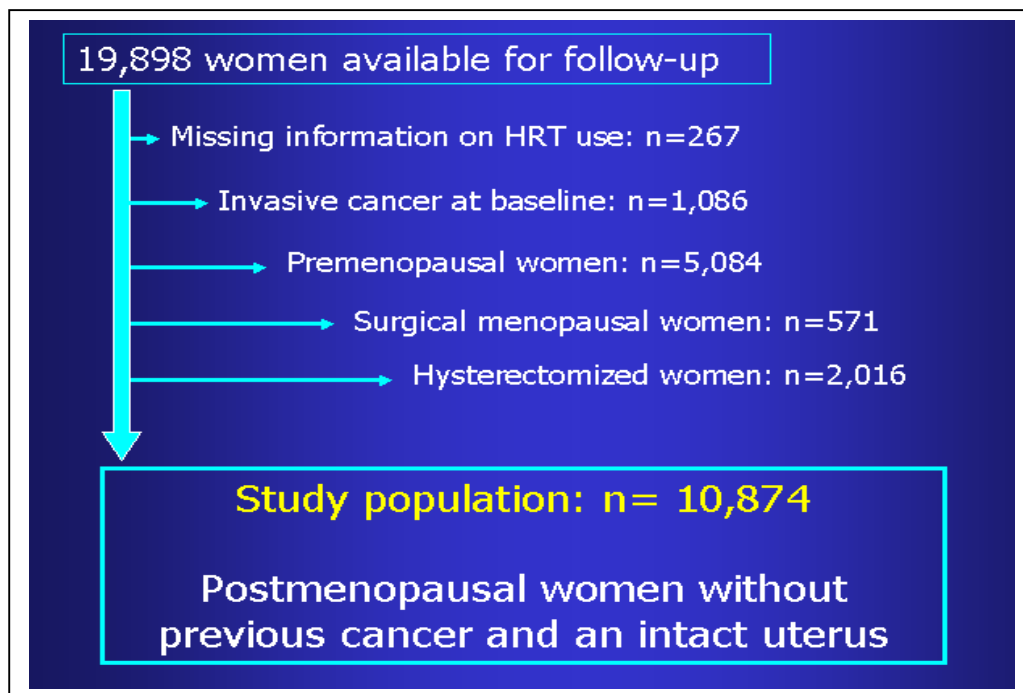
Hormonal substitutionsbehandling. Incidens og mortalitet.

Claudia Stahlberg

Dette studie er en prospektiv observationel undersøgelse, der anvender data fra den Danske Sygeplejerskekohorte, der har sit udgangspunkt i 1993. Alle Danske sygeplejersker over 45 år fik tilsendt et spørgeskema. (N=23,170), og svarprocenten var 86%. Dette spørgeskema danner grundlag for nærværende undersøgelse og indeholder detaljerede oplysninger om brug af hormonpræparater og varighed af brug. De angivne præparatnavne er blevet kategoriseret i typer og regimer af HT. Ligeledes danner spørgeskemaet grundlag for oplysninger om risikofaktorer for udvikling af brystkræft. Opfølgning for incidente brystkræfttilfælde slutter 31. December 1999, opfølgning for død 19. April 2004. Brystcancer cases er identificeret ved brug af DBCG registeret, Cancerregisteret og LPR registeret. Data vedrørende histo-patologiske detaljer er hentet fra DBCG registeret. Mortalitetsdata er hentet fra CPR registeret.

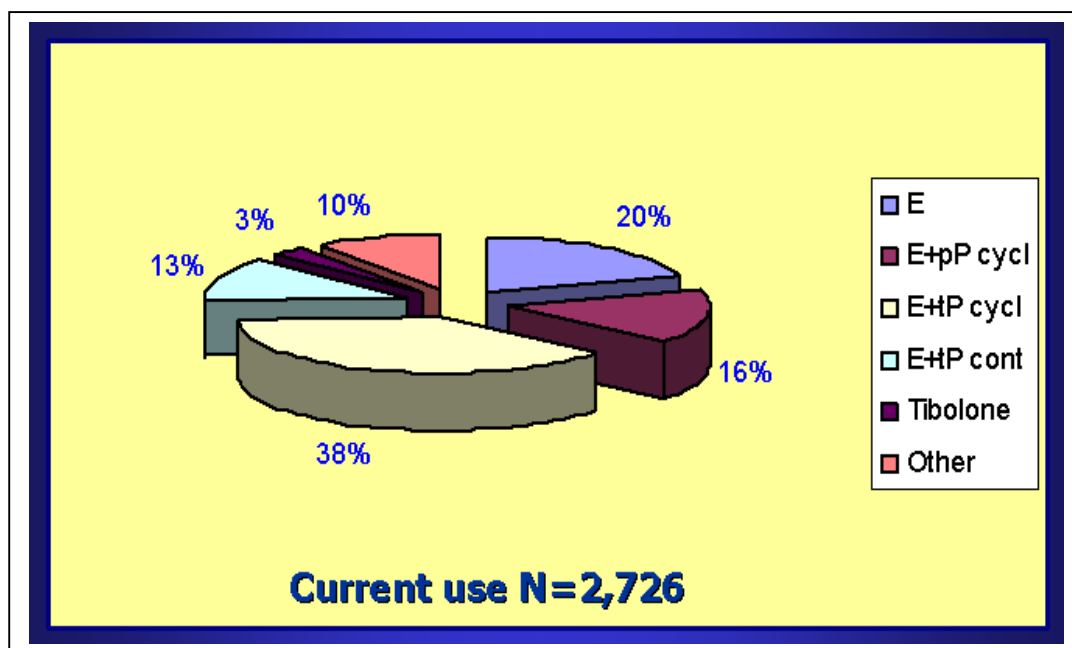
Denne studiepopulation er defineret som de kvinder som har oplyst om de anvender HT, er naturligt postmenopausale, har en intakt livmoder og ikke tidligere har haft en invasiv cancersygdom. Flere kvinder opfyldte mere end et eksklusions-kriterium. I alt fandtes 10.874 kvinder til follow-up. (Figur 1)

Figur 1



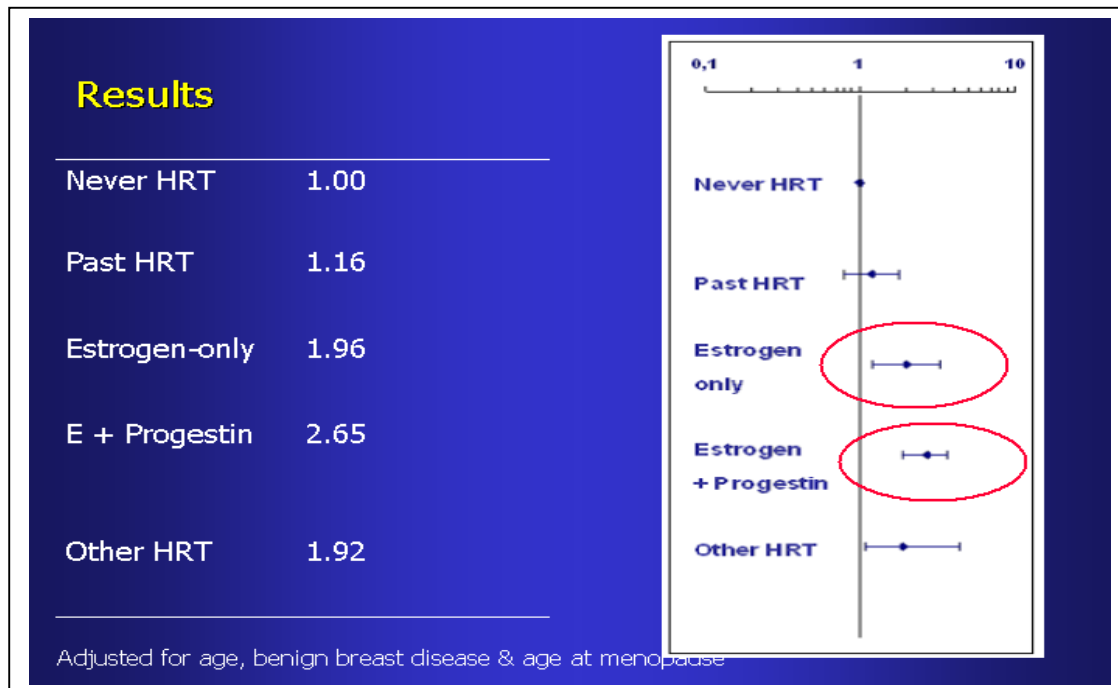
I alt 2.726 kvinder (25.1%) anvendte HT i 1993, 1.582 kvinder havde tidligere anvendt HT (14.5%) og 6.566 (60.4%) havde aldrig anvendt HRT. De forskellige typer og behandlingsregimer af HT for aktuelle brugere fremgår af Figur 2. Østrogen alene anvendtes af 20%, østrogen kombineret med progesteronlignende gestagener i et cyklisk regime af 16%, østrogen kombineret med testosteronlignende gestagener i et cyklisk regime af 38%, østrogen kombineret med testosteronlignende gestagener i et kontinuerligt (blødningsfrit) regime af 13%, Tibolone af 3% og 10 % anvendte HT men havde angivet flere forskellige typer. (Figur2)

Figur 2



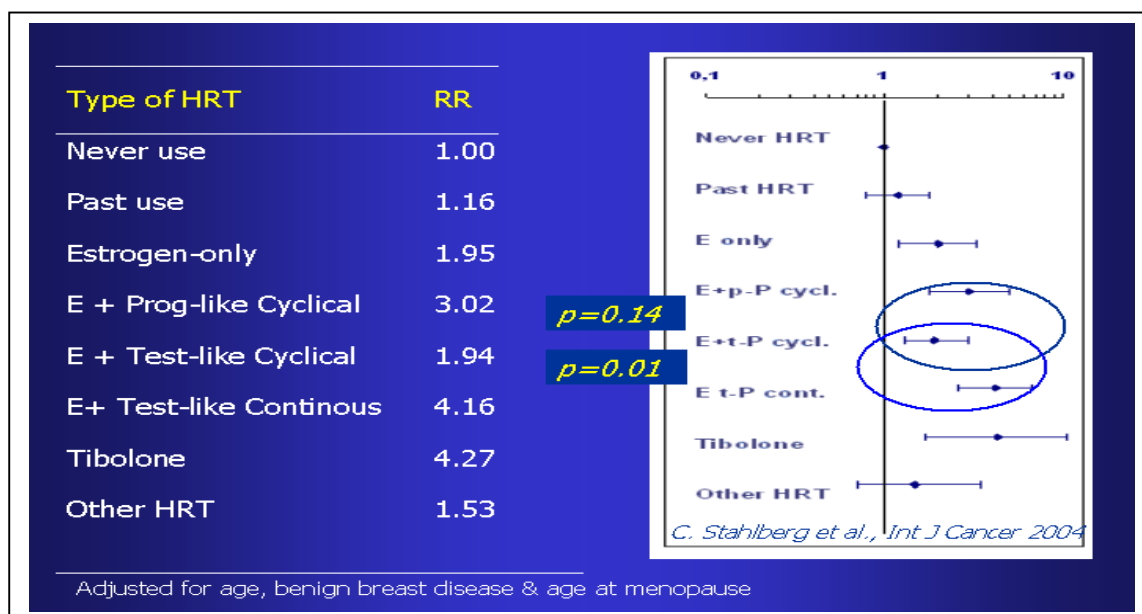
I alt 244 kvinder udviklede brystcancer i observationsperioden. Den relative risiko for brystkræft var øget både blandt de kvinder, der nogensinde havde anvendt østrogen alene med RR 1.96 (1.16-3.34) og blandt dem havde anvendt kombineret østrogen og gestagen , med RR 2.65 (1.92-3.65) sammenlignet med de kvinder, der aldrig havde anvendt HRT. (Figur 3)

Figur 3



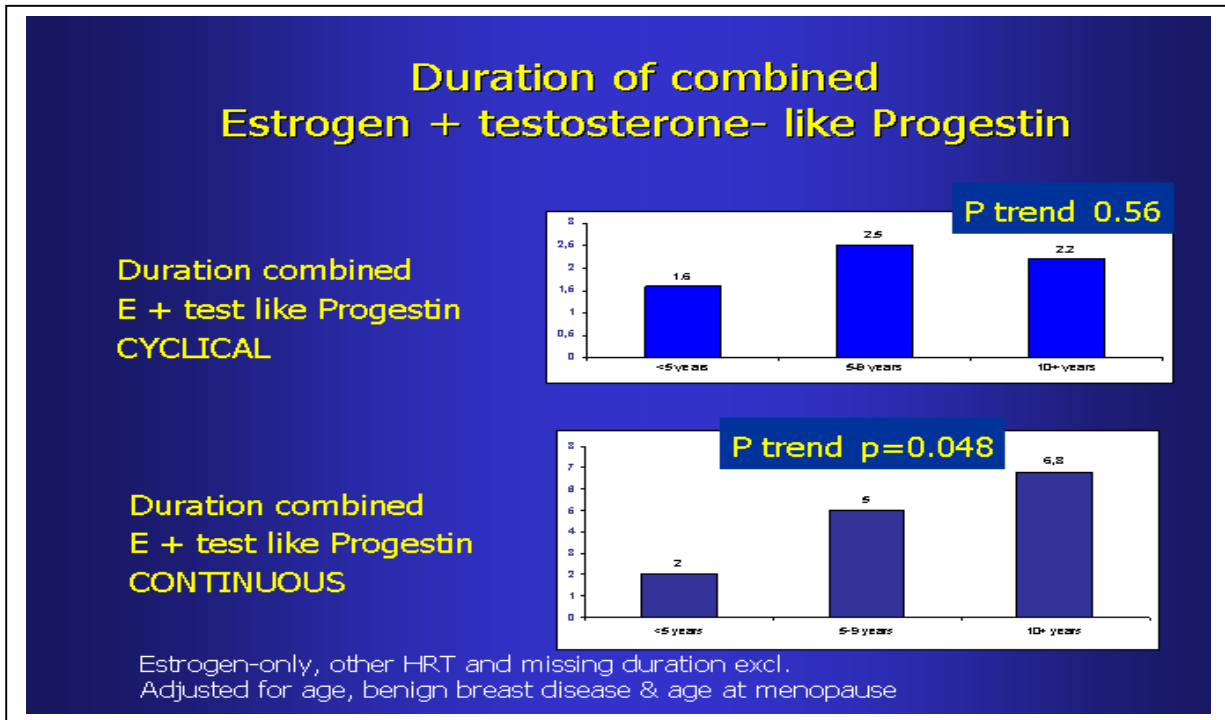
I en mere detaljeret model fandtes den højeste risiko for de kontinuerligt anvendte HT regimer (blødningsfri behandling), med RR 4.16 (2.56-6.75). Denne risiko var signifikant højere end risikoen ved brug af de cykliske regimer. ($p=0.01$), mens der ikke fandtes nogen signifikant forskel på typen af gestagener ($p=0.14$). (Figur 4)

Figur 4



Overordnet var varigheden af HT behandlingen ikke forbundet med en øget risiko for brystkræft, men ved subanalyser på HT regimer fandtes en signifikant trend for øget risiko ved længere tids brug af de kontinuerligt anvendte HT regimer. (Figur 5).

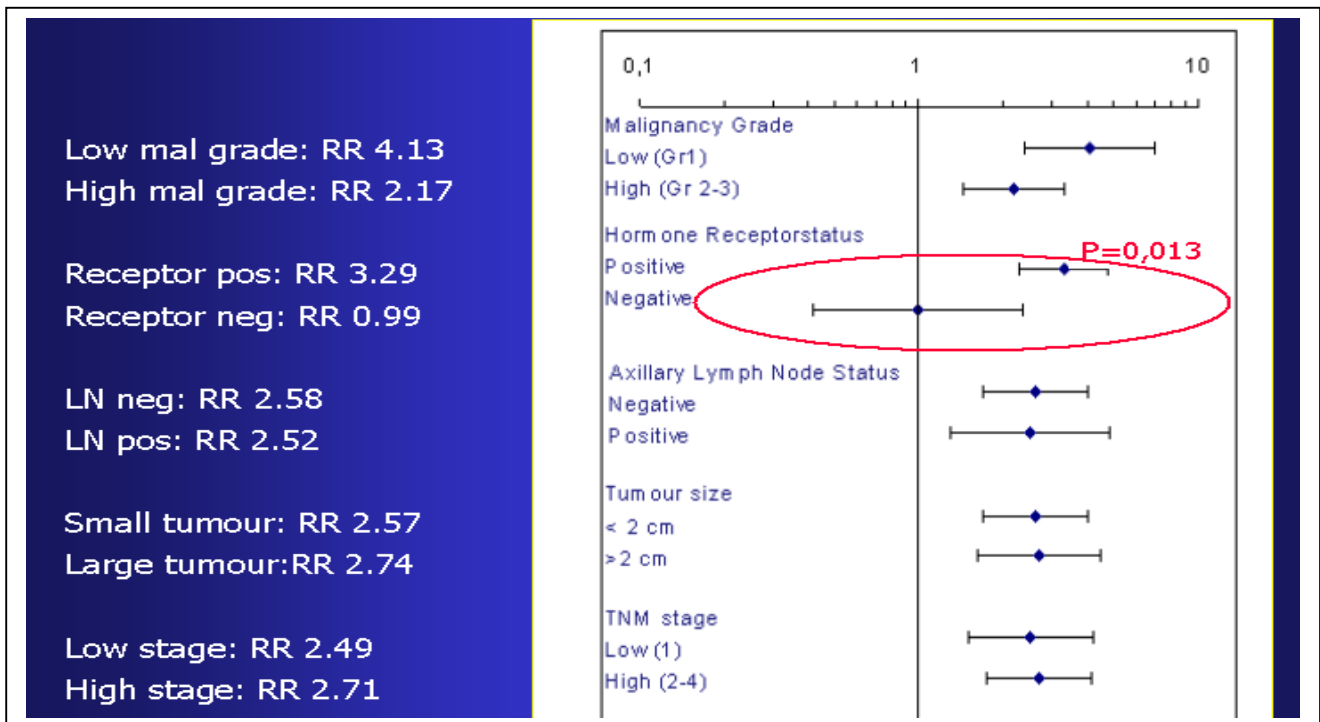
Figur 5



Ved en beregning af den ætiologiske fraktion (PAR=population attributable risk), fandtes at i alt 26,3% af brystcancertilfældene i denne studiepopulation kunne være undgået, hvis ingen havde anvendt HT.

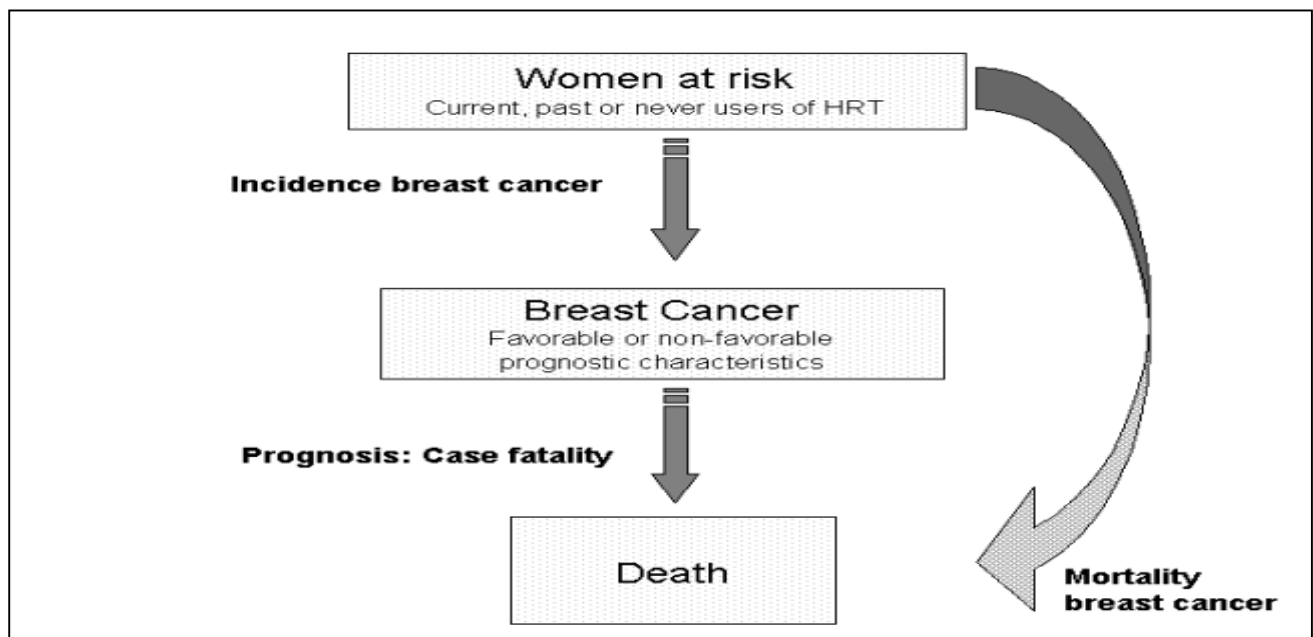
Der fandtes en to-fire fold øget risiko for at udvikle både prognostisk favorable og nonfavorable typer af brystcancer. Den eneste undtagelse var hormonreceptor, hvor der fandtes en neutral risiko for udvikling af hormon receptor-negativ brystcancer. (Figur 6)

Figur 6



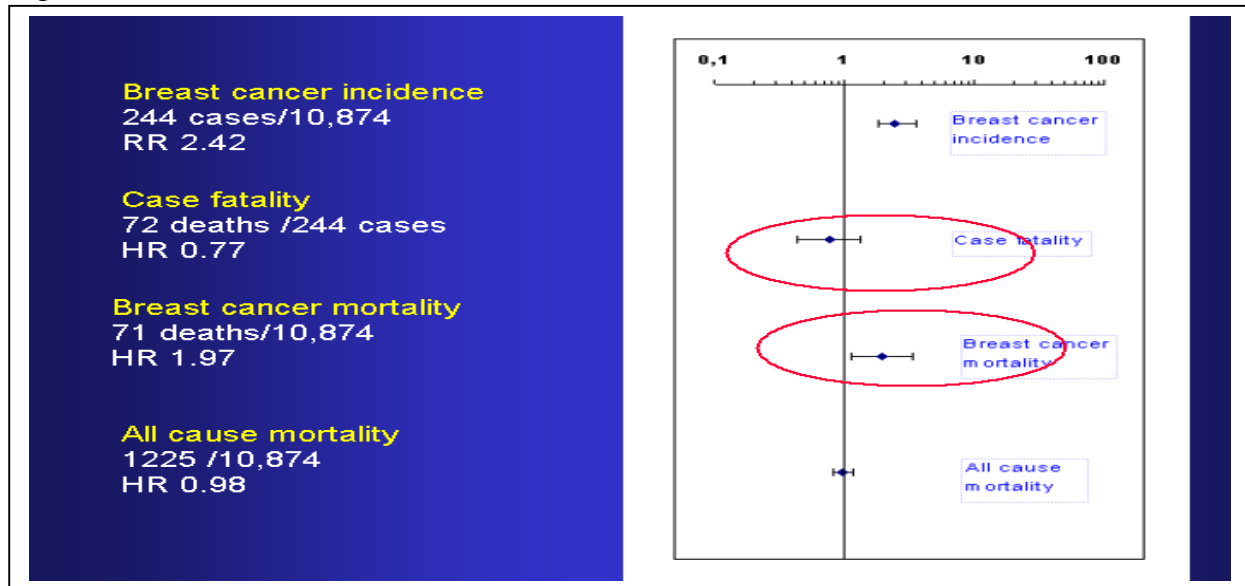
For at bedømme nettoeffekten af HT brug er det nødvendigt at sammenholde incidens og prognose (case-fatality) der beregnes hos kvinder der er diagnosticeret med brystkræft, og herefter at tage udgangspunkt i hele studiepopulationen ved beregning af brystkræftmortalitet. (Figur 7)

Figur 7



I alt 1.225 kvinder døde i observationsperioden, hvoraf 72 kvinder havde en brystcancer diagnose.. Prognosen blandt de kvinder der udviklede brystkræft var 20% bedre for HRT brugere end aldrig brugere, dog var dette fund ikke statistisk signifikant. Brystkræftmortaliteten beregnet på hele studiepopulationen viste derimod en signifikant to-fold øget risiko for brystcancer mortalitet for HT brugere sammenlignet med aldrig brugere med, en aldersjusteret RR på 1.97 (1.14-3.42). Mortalitet af alle årsager var neutral blandt HT brugere sammenlignet med de kvinder der aldrig havde anvendt HT. (Figur 8)

Figur 8



Konklusion

Konklusivt kan siges, at brug af HT medfører en øget risiko for brystcancer på to-fire fold afhængigt af HT-type og regime, der er højest for de kontinuerligt anvendte regimer (blødningsfri behandling). Risikoen ses øget for både prognostisk favorable og nonfavorable typer af brystkræft med undtagelse af hormon receptor-negativ brystcancer, hvor effekten er neutral. Den kombinerede effekt (netto-effekten) af en øget incidens og en lidt bedre prognose (case-fatality) blandt HT brugere er en to-fold øget risiko for brystcancer mortalitet. Muligheden for en øget mortalitet og ikke kun morbiditet må tages i betragtning ved vejledning af kvinder om brug af HT.

Arbejder:

1. Stahlberg C, Pedersen AT, Lynge E, Andersen ZJ, Keiding N, Hundrup YA, Obel EB, Ottesen B. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer* 2004; 109 (5):721-7.
2. Stahlberg C, Pedersen AT, Andersen ZJ, Keiding N, Hundrup YA, Obel EB, Møller S, Rank F, Ottesen B, Lynge E. Breast cancer with different prognostic characteristics developing in Danish women using hormone replacement therapy. *Br J Cancer* 2004; 91:64-650.
3. Stahlberg C, Lynge E, Andersen ZJ, Keiding N, Ottesen B, Rank F, Hundrup YA, Obel EB, Pedersen AT. Breast cancer Incidence, Case-fatality and mortality in Danish women using hormone replacement therapy- a prospective observational study. *Online, Int J Epidemiol* May 2005.

